



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

FIBROSSARCOMA FELINO – ESTUDO RETROSPECTIVO

CATARINA LOPES FERREIRA DE MOURA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da Cunha
e Vasconcelos Peleteiro

Doutora Maria Isabel Ferreira Neto da
Cunha Fonseca

Doutora Maria Teresa Costa Mendes
Vitor Villa de Brito

Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca

ORIENTADORA

Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria Teresa Costa Mendes
Vitor Villa de Brito

2011

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

FIBROSSARCOMA FELINO – ESTUDO RETROSPECTIVO

CATARINA LOPES FERREIRA DE MOURA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da Cunha
e Vasconcelos Peleteiro

Doutora Maria Isabel Ferreira Neto da
Cunha Fonseca

Doutora Maria Teresa Costa Mendes
Vítor Villa de Brito

Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca

ORIENTADORA

Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria Teresa Costa Mendes
Vítor Villa de Brito

2011

LISBOA

Agradecimentos

No final desta etapa académica, gostaria de agradecer a vários intervenientes que nela estiveram presentes, tornando-a inesquecível.

Gostaria de começar por agradecer à Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca, pelo acolhimento durante o estágio curricular no Hospital Veterinário do Restelo, e por todo o apoio na escolha deste tema e na sua realização.

Ao Dr. Jorge Cid, por me ter recebido no Hospital Veterinário do Restelo, e por toda a simpatia e disponibilidade.

Aos restantes médicos veterinários do Hospital Veterinário do Restelo, por todos os conhecimentos transmitidos, pela amabilidade e companheirismo, pela ajuda e paciência demonstradas. Assim, um grande Obrigado à Dr.^a Marta Cipriano, Dr.^a Ana Eiras, Dr.^a Maria Andrade Dr.^a Cátia Barneto, Dr.^a Marina Coelho, Dr.^a Sofia Zamith, Dr.^a Sofia Costa, Dr.^a Catarina Archer, Dr.^a Paula Santos, Dr.^a Ana Valença, Dr. Miguel Ramos, Dr. Simão Nabais, Dr. Rui Máximo, Dr. Diogo Magno, Dr. Hugo Pereira e Dr. Nuno Silva.

A toda a restante equipa do Hospital Veterinário do Restelo, por toda a disponibilidade e simpatia.

À Professora Doutora Maria Teresa Costa Mendes Vítor Villa de Brito, agradeço por ter aceitado a minha co-orientação, e também toda a simpatia, alegria e disponibilidade demonstradas.

Um grande Obrigada à Professora Doutora Maria da Conceição da Cunha e Vasconcelos Peleteiro, pela disponibilização das fotografias das imagens microscópicas de fibrossarcoma, e sobretudo pelo apoio e pela disponibilização de todo o seu tempo na realização desta dissertação.

Do mesmo modo, um grande Obrigada à Professora Doutora Maria Isabel Ferreira Neto da Cunha Fonseca, pelo dispêndio do seu tempo e toda a ajuda prestada na realização desta dissertação.

Um obrigado especial à Dr.^a Ana Rita Figueiredo, pela amabilidade e pelos ensinamentos transmitidos durante o estágio curricular, assim como na aquisição e interpretação das citologias.

Embora a sua presença não surja tão explícita nesta dissertação, existem pessoas cuja participação foi imprescindível. Deste modo, quero agradecer à Filipa Marcos, da VetPat, pela amabilidade, e pela disponibilização dos relatórios dos gatos incluídos no estudo retrospectivo e das lâminas de análise histopatológica. À Professora Doutora Berta Ferreira São Bráz, por toda a simpatia e disponibilidade no esclarecimento das minhas dúvidas. A todos os proprietários contactados, pela disponibilidade na aquisição das informações e por toda a simpatia demonstradas. À Orquídea Ribeiro, pela execução e correcção da análise estatística do estudo retrospectivo, e por toda a simpatia e disponibilidade demonstradas, mesmo quando o tempo disponível era escasso. Ao laboratório Dr. Echevarne, por me ter disponibilizado alguns dos relatórios em falta.

Não esquecerei os meus colegas de estágio: Jessica Ribeiro, Clara Lima, Maria João Delgado, Ana Chaves, José Graça, Cleo Guerreiro e Maria Inês Perfeito. Vocês foram a companhia perfeita! Não esquecerei o apoio, o companheirismo e os risos partilhados!

Aos meus pais, irmã e avós, por todo o apoio e paciência neste percurso académico.

À Sara e à Teresa, pelos momentos partilhados e pelos que estão para vir! E por toda a ajuda prestada na realização desta dissertação.

À minha madrinha. Pela presença. E por toda a ajuda prestada nesta dissertação.

Obrigada Nelson, por me deixares existir ao teu lado.

RESUMO

Fibrossarcoma Felino – Estudo Retrospectivo

A classe dos tumores da pele e tecidos moles abrange um vasto leque de neoplasias, entre as quais se encontram as mais comuns na medicina veterinária. Os tumores mesenquimatosos estão inseridos nesta classe, e compreendem, entre outros, o fibrossarcoma. Esta neoplasia é considerada a mais frequente da pele e tecido subcutâneo, sendo comum no gato. Existem várias etiologias, como a infecção pelos vírus da leucemia felina e do sarcoma felino, traumatismo, administração de vários injectáveis, implantação de cápsula de identificação electrónica e retenção de material cirúrgico. A apresentação clínica do fibrossarcoma é variável, dependendo da espécie, idade e etiologia. Este tumor pode apresentar-se como uma massa de dimensão variável, de consistência mole a firme, e sem verdadeira cápsula. É localmente invasivo mas a sua capacidade de metastizar é baixa, encontrando-se associado a uma frequência alta de recidivas. O tratamento cirúrgico é desafiante, e a sua complementação com várias terapêuticas como a radioterapia, quimioterapia e imunoterapia, já foi estudada.

Este estudo retrospectivo apresenta a caracterização de uma amostra de 34 casos de fibrossarcoma felino que foram seguidos no Hospital Veterinário do Restelo, assim como a análise estatística das variáveis associadas à mortalidade, tempo de sobrevida e recidivas.

Neste estudo não houve predisposição de sexo ou raça. A idade média foi 9 (± 3) anos. A infecção pelos vírus da leucemia felina e do sarcoma felino não foi confirmada em nenhum caso. A etiologia suspeita dos casos de fibrossarcoma no local de injeção foi a vacinação. Apenas 2 gatos apresentaram metástases, mas a recidiva ocorreu em 65% dos casos.

As variáveis associadas à mortalidade e ao tempo de sobrevida da totalidade de casos foram: a idade no primeiro diagnóstico, sexo, localização anatómica, dimensão do tumor, ocorrência de recidiva e número de cirurgias. Estas análises foram ainda aplicadas aos casos de fibrossarcoma no local de injeção, tendo em conta a sua importância clínica. Foi investigada a associação da recidiva vs análise histopatológica das margens cirúrgicas, frequência da ocorrência e dimensão do tumor.

Os resultados não evidenciaram associação entre as variáveis estudadas e a mortalidade ou a recidiva. Foi evidenciada a associação entre a ocorrência de recidiva e o tempo de sobrevida no total de casos ($p=0,046$), encontrando-se esta variável associada a um tempo de sobrevida mediano mais baixo, embora por si só não seja estatisticamente relevante. Não foi evidenciada associação entre o tempo de sobrevida dos casos de fibrossarcoma no local de injeção e as variáveis estudadas.

Os resultados obtidos devem ser analisados com precaução, tendo em conta a dimensão reduzida da amostra e a ausência de alguns dados relevantes para a análise.

Palavras-chave: fibrossarcoma, felino, sarcoma no local de injeção, análise estatística.

ABSTRACT

Feline Fibrosarcoma – retrospective study

The class of the skin and soft tissues tumours covers a wide range of neoplasms, among which are the most common in veterinary medicine. The mesenchymal tumours are found in this class, and include, among others, the fibrosarcoma. This neoplasm is considered the most frequent of the skin and subcutaneous tissue and it is common in the cat. There are multiple aetiologies, such as infection by feline leukemia and feline sarcoma viruses, trauma, administration of multiple injections, implantation of microchip and retention of surgical material. The clinical presentation of fibrosarcoma is variable, depending on species, age and aetiology. This tumor may appear as a multiple dimension, soft to firm mass, and does not have a true capsule. It is locally invasive but the capacity of metastasis is low, and it is associated to a high frequency of relapses. Surgical treatment is challenging, and complementation with other therapies such as radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy, was already studied.

This retrospective study presents the characterization of a sample composed by 34 feline fibrosarcoma cases that were followed at *Hospital Veterinário do Restelo*, as well as the statistical analysis of variables associated with mortality, survival time and relapses.

In this study there was no predisposition of sex or breed. Average age was 9 (± 3) years. The infection by feline leukemia and feline sarcoma viruses was not confirmed in any case. The suspected aetiology of injection site fibrosarcomas was vaccination. Only 2 cats had metastasis, but relapses occurred in 65% of the cases.

The variables associated with mortality and survival time in all cases were age at first diagnosis, sex, tumour location, tumor size, relapse occurrence and the number of surgeries. These events were also studied in the cases of injection-site fibrosarcoma, given its clinical importance. It was investigated the association between relapse occurrence vs surgical margins histopathological analysis, occurrence frequency and tumour size.

The results showed no association between the studied variables and mortality or relapses. It was found an association between relapses occurrence and the survival time in all cases ($p=0,046$), in which this variable was associated with a lower median survival time, although by itself it is not statistically significant. It was not found any association between survival time of injection-site fibrosarcomas and the studied variables.

The obtained results should be considered with caution, given the small size of the sample and the absence of some relevant data for the analysis.

Keywords: fibrosarcoma, feline, injection-site sarcoma, statistical analysis.

Índice geral

	Página
Introdução	1
I. Breve descrição do estágio curricular no Hospital Veterinário do Restelo	2
II. Fibrossarcoma felino	4
1. Introdução	4
2. Incidência e epidemiologia	4
3. Etiopatogenia	6
3.1. Alterações genéticas na patogenia do fibrossarcoma	6
3.2. O papel da inflamação crónica na formação do fibrossarcoma	8
3.3. Factores externos	11
3.3.1. Factores biológicos	11
3.3.1.1. Vírus da leucemia felina e vírus do sarcoma felino	11
3.3.1.2. Etiologia parasitária	13
3.3.2. Factores físicos	13
3.3.2.1. Sarcoma no local de injeção	13
3.3.2.2. Fibrossarcoma ocular e extra-ocular	15
3.3.2.3. Fibrossarcoma induzido por corpo estranho	15
4. Apresentação clínica	17
4.1. Fibrossarcoma da pele e dos tecidos moles	17
4.1.1. Fibrossarcoma no local de vacinação	17
4.1.2. Fibrossarcoma viral	17
4.1.3. Fibrossarcoma ocular e extra-ocular	17
4.1.4. Fibrossarcoma por corpo estranho	18
4.1.5. Outras localizações	18
4.2. Fibrossarcoma no esqueleto	19
5. Diagnóstico do fibrossarcoma	19
5.1. Citologia	21
5.2. Biópsia e análise histopatológica	22
5.2.1. Caracterização macroscópica	22
5.2.2. Caracterização histológica	23
5.2.2.1. Grau de malignidade e análise das margens cirúrgicas	27
5.2.2.2. Diagnóstico diferencial	28
5.2.2.3. Imunohistoquímica	29
6. Tratamento	31
6.1. Considerações acerca da cirurgia do fibrossarcoma	32
6.2. Tratamentos complementares da cirurgia	33

6.2.1. Radioterapia	
6.2.1. Complemento com agentes quimioterapêuticos	33
6.2.2.1. Doxorubicina	33
6.2.2.2. Carboplatina associada a radioterapia pré-operatória e cirurgia	34
6.2.2.3. Ifosfamida	34
6.2.2.4. Terapêutica metronômica com ciclofosfamida e piroxicam	35
6.2.2.5. Outros agentes quimioterapêuticos	36
6.2.3. Imunoterapia	36
6.2.3.1. Interferão- ω felino recombinante	36
6.2.3.2. Interleucina 2 em vírus canarypox recombinantes	37
6.2.3.3. Inibidores das tirosinacinasas	38
7. Prognóstico	38
7.1. Métodos de avaliação do prognóstico	39
8. Prevenção – sarcoma associado a vacinas	41
III. Estudo retrospectivo de fibrossarcoma felino no Hospital Veterinário do Restelo	44
1. Introdução e Objectivos	44
2. Materiais e métodos	44
2.1. Colheita dos dados	44
2.2. Processamento dos dados	45
2.3. Análise estatística	46
3. Resultados	47
3.1. Caracterização da amostra	47
3.2. Caracterização das ocorrências de fibrossarcoma	47
3.3. Análise das variáveis associadas à mortalidade após a cirurgia no total de casos de fibrossarcoma	49
3.4. Análise das variáveis associadas ao tempo de sobrevida no total de casos de fibrossarcoma	50
3.5. Análise das variáveis associadas à mortalidade após a cirurgia nos casos de FLI	52
3.6. Análise das variáveis associadas ao tempo de sobrevida nos casos de FLI	53
3.7. Análise das variáveis associadas à recidiva do fibrossarcoma	54
4. Discussão e Conclusão	56
Bibliografia	61
Anexos	69

Índice de Figuras

	Página
Figura 1	Esquema da acção dos mediadores implicados na inflamação crónica e sua importância na indução do fibrossarcoma. 11
Figura 2	Radiografia torácica de um gato diagnosticado com fibrossarcoma subcutâneo no HVR. 20
Figura 3	Citologia correspondente a um gato diagnosticado com fibrossarcoma. 21
Figura 4	Citologia correspondente ao gato G04 do estudo retrospectivo. 22
Figura 5	Imagem microscópica correspondente a um fibrossarcoma subcutâneo abdominal. 25
Figura 6	Imagem microscópica correspondente a um fibrossarcoma subcutâneo abdominal. 25
Figura 7	Imagem microscópica correspondente a um fibrossarcoma subcutâneo interescapular. 26
Figura 8	Imagem microscópica correspondente a um fibrossarcoma subcutâneo interescapular. 26
Figura 9	Imagem microscópica correspondente a um fibrossarcoma subcutâneo abdominal. 27
Figura 10	Curvas Kaplan-Meier relativas aos gatos com fibrossarcomas no que concerne à ocorrência de recidivas (n=27). 52

Índice de Tabelas

	Página
Tabela 1	Parâmetros avaliados na análise histopatológica dos sarcomas e pontuação para atribuição do grau de malignidade (Liptak & Forrest, 2007). 28
Tabela 2	Neoplasias cujo diagnóstico diferencial relativamente ao fibrossarcoma é mais comum. 29
Tabela 3	Diagnóstico diferencial do fibrossarcoma através da técnica de imunohistoquímica. 30
Tabela 4	Protocolo de tratamento do fibrossarcoma felino com o rFeIFN- ω . 37
Tabela 5	Distribuição por sexo dos gatos incluídos no estudo retrospectivo. 47
Tabela 6	Distribuição por raça dos gatos incluídos no estudo retrospectivo. 47
Tabela 7	Localizações dos fibrossarcomas associados à injeção e dos outros fibrossarcomas (n=28). 48

	Página
Tabela 8	Análise das variáveis contínuas (n=27) relativamente à mortalidade após cirurgia. 49
Tabela 9	Análise dos dados de caracterização da amostra e dados clínicos (n=27) relativamente à mortalidade após cirurgia. 50
Tabela 10	Resultado da análise de sobrevida e do modelo de regressão de Cox para as variáveis (n=27) associadas ao TS no fibrossarcoma dos gatos estudados. 51
Tabela 11	Análise das variáveis contínuas (n=19) relativamente à mortalidade após cirurgia nos casos de FLI. 52
Tabela 12	Análise dos dados de caracterização da amostra e dados clínicos (n=19) relativamente à mortalidade após cirurgia nos casos de FLI. 53
Tabela 13	Resultados da análise de sobrevida e do modelo de regressão de Cox para as variáveis (n=19) associadas ao TS no FLI dos gatos estudados. 54
Tabela 14	Distribuição da frequência de ocorrência ou não de recidiva vs análise das margens cirúrgicas, frequência da ocorrência e dimensão do tumor. 55

Índice de Gráficos

	Página
Gráfico 1	Distribuição da sobrevivência, mortalidade e causas de morte dos gatos incluídos no estudo. 48

Índice de Anexos

	Página
Anexo I	Formulário de notificação de reacção adversa relacionada com a implantação da cápsula de identificação electrónica 70
Anexo II	Protocolo para o diagnóstico e maneio na suspeita de sarcomas 71
Anexo III	Lista de vacinas felinas disponíveis na União Europeia de acordo com a European Medicines Agency (2010) 72
Anexo IV	Formulário comunitário veterinário para notificação de suspeita de reacção adversa destinado a veterinários e profissionais de saúde 73
Anexo V	Minuta que deve acompanhar o Formulário comunitário veterinário para notificação de suspeita de reacção adversa destinado a veterinários e profissionais de saúde 75
Anexo VI	Tabela de dados dos casos de fibrossarcoma seguidos no HVR 76

Lista de abreviaturas e símbolos

®	marca registada
ADN	ácido desoxirribonucleico
ARN	ácido ribonucleico
ARNm	ácido ribonucleico mensageiro
BCL-X _L	<i>B-cell lymphoma-extra large</i>
BFGF	<i>basic fibroblast growth factor</i>
BFL1	proteína de fígado fetal (pertencente à família BCL-2)
BSAVA	British Small Animal Veterinary Association
COX-2	ciclooxigenase-2
DICC ₅₀	dose inibidora 50 da cultura celular
DOX	doxorubicina
EUA	Estados Unidos da América
EV	endovenoso
FGF-b	<i>fibroblast growth factor-b</i> (factor de crescimentos dos fibroblastos b)
FLI	fibrossarcoma no local de injeção
FOCMA	<i>Feline oncornavirus-associated cell-membrane antigen</i> (antigénio da membrana celular associada ao oncornavírus felino)
GADD45β	<i>Growth Arrest DNA Damage 45β</i>
HVR	Hospital Veterinário de Restelo
HR	<i>Hazard Ratio</i> (risco relativo)
IFN	interferão
IL	Interleucina
ILD	intervalo livre de doença
kg	quilograma
LF	leucemia felina
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MMP	metaloproteinase
n	número da amostra
NaCl	cloreto de sódio
PAAF	punção aspirativa com agulha fina
PDGF	<i>platelet derived growth factor</i> (factor de crescimento derivado de plaquetas)
PF	panleucopénia felina
PFU	<i>plaque-forming unit</i>
PH	perda da heterozigotia
PIF	peritonite infecciosa felina

PO	<i>per os</i> (via oral)
QOD	dia sim, dia não
RM	ressonância magnética
SAV	sarcoma associado a vacinas
SC	subcutânea
SID	uma vez ao dia
SLI	sarcoma no local de injeção
STAT3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i> (factor sinalizador da transdução e ativador da transcrição 3)
TC	tomografia computadorizada
TGF	<i>transforming growth factor</i> (factor de transformação do crescimento)
TNF	<i>tumor necrosis factor</i> (factor de necrose tumoral)
TS	tempo de sobrevida
U	unidade
VAFTF	Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> (factor de crescimento endotelial vascular)
VLF	vírus da leucemia felina
VSF	vírus do sarcoma felino

Introdução

O tema da presente Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária foi escolhido com o apoio da Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca com o objectivo de determinar as possíveis causas dos casos de fibrossarcoma felino acompanhados no Hospital Veterinário do Restelo (HVR). Deste modo, este trabalho encontra-se dividido em três partes que englobam a breve descrição do estágio curricular realizado no HVR, uma revisão bibliográfica que suporta o interesse científico da doença e a apresentação do estudo retrospectivo dos gatos diagnosticados com fibrossarcoma que foram acompanhados no HVR.

A primeira parte da dissertação, a breve descrição do estágio curricular no HVR, enumera sumariamente o conjunto de actividades acompanhadas, assim como a casuística no HVR durante esse período.

A revisão bibliográfica engloba a compilação da informação actualmente disponível acerca do tema, abordando a epidemiologia, a apresentação clínica, a caracterização histopatológica, a terapêutica, o prognóstico e a prevenção.

O estudo retrospectivo compreende a apresentação epidemiológica dos gatos diagnosticados com fibrossarcoma através de análise histopatológica, assim como a análise estatística respeitante aos factores que podem ser considerados determinantes na mortalidade, no tempo de sobrevida e na recidiva. Este estudo envolve 34 gatos seguidos no HVR, no período entre 1 de Agosto de 2002 e 7 de Maio de 2010.

A autora adverte para o facto da bibliografia disponível poder referir-se ao fibrossarcoma isoladamente, ou inserido num grupo de sarcomas de tecido mole, o que pode confundir o leitor acerca da nomenclatura utilizada. Deste modo, designações como sarcoma associado a vacinas (SAV) e sarcoma no local de injeção (SLI) surgem referidas na presente dissertação, podendo as respectivas considerações serem aplicadas ao fibrossarcoma.

I. Breve descrição do estágio curricular no Hospital Veterinário do Restelo

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da autora foi realizado no HVR, sob a orientação da Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca, oferecendo a oportunidade de acompanhar a equipa veterinária deste hospital e participar nas diversas áreas da clínica e cirurgia veterinária.

O estágio decorreu durante o período de 14 de Setembro de 2009 a 28 de Fevereiro de 2010 e implicou a realização de um horário diário rotativo, com períodos diurno, nocturno, fins-de-semana e feriados, tendo excedido as 500 horas mínimas obrigatórias. Deste modo, foi possível acompanhar e participar diversas actividades que decorrem neste hospital veterinário, divididas pelas áreas das consultas, internamento, imagiologia e cirurgia.

De entre os animais que foram apresentados à consulta, o cão (*Canis familiaris*) e o gato (*Felis catus*) foram as duas espécies mais frequentes. Embora com menor frequência, também foram observadas várias espécies dos novos animais de companhia, incluindo o coelho (*Oryctolagus cuniculus*), a chinchila (*Chinchilla lanigera*), o hamster anão (*Phodopus sungorus*), o cobaio (*Cavia porcellus*), a iguana verde (*Iguana iguana*), o camaleão (*Chamaeleo calyptus*), o papagaio cinzento (*Psittacus erithacus*), o piriquito-comum (*Melopsittacus undulatus*), o canário (*Serinus canaria*) e a caturra (*Nymphicus hollandicus*).

Durante as consultas, foi possível acompanhar e realizar a anamnese, o exame clínico de estado geral e os exames complementares necessários. Estas englobaram procedimentos de rotina – exame de estado clínico geral, análises sanguíneas e vacinação –, assim como as diversas áreas da medicina veterinária, tais como a dermatologia, ortopedia, neurologia, cardiologia, oftalmologia, e ainda consultas de urgência, sobretudo em casos de traumatismo. A área de imagiologia incluiu o acompanhamento e realização da radiografia e ecografia, tanto dos animais consultados como dos internados.

No internamento, foi possível participar nas diversas actividades aí realizadas, assim como acompanhar a evolução clínica e monitorizar cada animal. Foram realizadas medicações, o auxílio no exame clínico de estado geral e restantes procedimentos necessários. Nos pacientes felinos, a principal causa de internamento foram as afecções do aparelho urinário, sobretudo as insuficiências renais aguda e crónica, existindo também muitos pacientes em recobro de cirurgia por diversas causas. Nos pacientes caninos, as causas de internamento foram mais abrangentes, incluindo afecções ao nível do aparelho gástrico, do sistema músculo-esquelético, do aparelho génito-urinário e do aparelho cardiovascular. O internamento dos animais com doenças infecto-contagiosas mereceu especial atenção dada a necessidade de vestuário de protecção e maneio mais cuidadoso destes animais, efectuado num local isolado dos restantes. As doenças infecto-contagiosas acompanhadas nos gatos foram a peritonite infecciosa felina (PIF), a leucemia felina (LF), a panleucopénia

felina (PF) e a imunodeficiência felina. Nos cães, a parvovirose, a esgana e a leptospirose foram as doenças infecto-contagiosas seguidas, com maior frequência da primeira.

Foi possível acompanhar os animais antes, durante e após as cirurgias, realizando os exames pré-anestésicos, a monitorização da anestesia e o recobro. Os exames pré-anestésicos incluíram o hemograma, as análises bioquímicas sanguíneas, o electrocardiograma, a radiografia e a ecografia. As principais cirurgias presenciadas foram a ovariohisterectomia, castração, resolução de piómetras, remoção de nódulos cutâneos de etiologia variada (abcesso, quisto, neoplasia), mastectomia parcial e unilateral total, laparotomia exploratória, lavagem peritoneal, remoção de corpo estranho por endoscopia ou por gastrotomia ou enterotomia.

O HVR está aberto 24 horas por dia, pelo que é comum a recepção de animais em carácter de urgência, sobretudo no período nocturno. Nesse período, as consultas englobaram as várias áreas de medicina interna referidas, com especial prevalência de casos de urgência cirúrgica como traumatismo, torção gástrica, cesariana e piómetra.

Além disso, este hospital veterinário recebe vários casos referenciados, o que permitiu observar uma casuística variada e interessante.

A existência de vários médicos veterinários foi uma componente positiva na realização do estágio, visto que permitiu a integração nas diversas actividades e aprender a trabalhar em equipa. Por fim, foi possível desenvolver o contacto com o público, componente presente na prática clínica, principalmente durante as consultas.

O estágio curricular no HVR revelou-se francamente positivo, dado permitir o acompanhamento da equipa médica veterinária nas diversas situações clínicas e áreas da medicina veterinária.

II. Fibrossarcoma felino

1. Introdução

A classe dos tumores da pele e tecidos moles abrange um vasto leque de neoplasias, entre as quais se encontram os tumores mais comuns na medicina veterinária (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Esta categoria pode ser dividida nos grupos dos tumores epiteliais e tumores mesenquimatosos. Os tumores mesenquimatosos englobam as neoplasias com origem no tecido mesenquimatoso da derme e tecido subcutâneo (tecidos conjuntivo fibroso, adiposo e muscular, vasos sanguíneos e linfáticos) e as neoplasias com origem nas células redondas, que se apresentam como massas cutâneas (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Uma das neoplasias que este grupo compreende é o fibrossarcoma, tumor maligno dos fibroblastos, células produtoras da matriz de colagénio (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A sua apresentação é variável, dependendo da espécie, idade, sexo e etiologia (Goldschmidt & Hendrick, 2002), sendo comum no gato e menos frequente no cão (Goldschmidt & Shofer, 1992). Os locais mais comuns ao seu desenvolvimento são a pele, tecido subcutâneo e cavidade oral, com predominância dos primeiros. De facto, é considerada a neoplasia mais frequente desses tecidos (Goldschmidt & Shofer, 1992).

2. Incidência e epidemiologia

O fibrossarcoma é considerado o tumor mais frequente no gato (Goldschmidt & Hendrick, 2002). É ainda a neoplasia de origem mesenquimatosa mais comum, representando 15% a 17% da totalidade dos tumores cutâneos e subcutâneos felinos em diversos estudos (Gross, Ihrke, Walder & Affolter, 2005). A sua incidência tem vindo a aumentar, possivelmente dada a sua ligação com a vacinação (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Não existe predisposição de sexo nem de raça (Goldschmidt & Shofer, 1992; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005). É mais frequente em gatos adultos e idosos, com uma idade média de 9 anos (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A maioria destes tumores é focal e pode desenvolver-se em qualquer local anatómico, embora a cabeça e membros sejam os mais frequentes (Goldschmidt & Shofer, 1992; Goldschmidt & Hendrick, 2002). De acordo com Straw (2005), estes tumores surgem nos membros em 50% dos casos, e são observados em gatos de 8 a 12 anos de idade (Straw, 2005).

A recidiva é frequente, presente em cerca de 70% dos casos estudados (Goldschmidt & Shofer, 1992), e independentemente do local anatómico onde se desenvolveu (Gross *et al.*, 2005). A frequência de metastização é baixa (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005), representando valores entre 11% a 14% (Gross *et al.*, 2005), e afectando sobretudo o pulmão (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005). No entanto, os casos relatados de fibrossarcoma dos dígitos e do pavilhão auricular não apresentam recidiva nem metastização (Gross *et al.*, 2005).

Os fibrossarcomas com origem em papilas foliculares são raros, e a percentagem de casos de fibrossarcoma miofibroblástico é desconhecida, talvez devido ao facto de ser diagnosticado apenas como fibrossarcoma (Gross *et al.*, 2005).

Quando o tumor é induzido pelo vírus do sarcoma felino (VSF), este pode surgir em gatos jovens (Morris & Dobson, 2001; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005; Hartmann, 2006), com apenas alguns meses de idade (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Hartmann, 2006; Macy, 2007), mas também nos adultos (Goldschmidt & Shofer, 1992). Nestes casos, a idade média foi de 3 anos de idade (Goldschmidt & Shofer, 1992; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Hartmann, 2006; Macy, 2007), por comparação com os gatos negativos ao vírus da leucemia felina (VLF) e VSF, em que a idade média obtida foi de 10,4 anos (Goldschmidt & Shofer, 1992). De acordo com um estudo de Hardy, todos os gatos com fibrossarcoma multicêntrico e menos de 5 anos de idade, apresentaram-se positivos ao VLF e ao VSF, enquanto os gatos com fibrossarcoma multicêntrico com mais de 5 anos de idade, só foram positivos a estes dois agentes virais em 25% dos casos estudados (Goldschmidt & Shofer, 1992). Já os gatos com fibrossarcoma solitário de qualquer idade eram VLF-VSF negativos (Goldschmidt & Shofer, 1992). O fibrossarcoma induzido por este vírus provoca assim o aparecimento de nódulos multicêntricos e tem a capacidade de metastizar (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Hartmann, 2006; Macy, 2007). Este tumor é raro, e estima-se corresponder a apenas 2% do total de fibrossarcomas felinos (Morris & Dobson, 2001; Macy, 2007). Geralmente afecta gatos organizados em colónias ou mantidos em gatis, e, assim, mais expostos à infecção pelo VLF (Hartmann, 2006), sendo considerado raro em gatos de interior (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Actualmente, a prevalência do VLF tem diminuído, pelo que o VSF também se tem tornado um agente menos comum (Hartmann, 2006).

Relativamente ao SAV, a idade média está estimada em 8,1 anos, indicando que esta variante surge em gatos mais jovens relativamente ao fibrossarcoma não associado à vacinação (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Pouca informação existe acerca da sua verdadeira incidência. O estudo mais recente data do ano de 2002, foi realizado nos EUA e Canadá, e conclui que a incidência de SAV é baixa e não aumentou, estimando-se em 0,63 casos/10.000 gatos vacinados ou 0,32 casos/10.000 vacinas administradas (Gobar & Kass, 2002).

O fibrossarcoma do esqueleto em gatos é raro (Schulz, 2007) e ocorre geralmente por invasão secundária (Farese, 2006; Schulz, 2007).

O sarcoma a nível ocular, o que inclui entre outros, o fibrossarcoma, é um tumor primário raro, relatado apenas em gatos (Rand, 2006). Atinge gatos mais velhos, com idade compreendidas entre os 7 e 15 anos, associada a história de traumatismo ocular ocorridos entre os 3 e 10 anos anteriores (Rand, 2006).

3. Etiopatogenia

O facto de os gatos apresentarem uma resposta diferente no local de administração de várias vacinas, relativamente a outras espécies que não têm casos conhecidos de SAV, tais como o furão e a lontra, sugere que o genoma felino está fortemente implicado na patogénese do SAV (Carroll, Dubielzig & Schultz, 2002). Uma das diferenças que o gato apresenta é o tipo de resposta inflamatória (Carroll *et al.*, 2002). Especificamente em relação ao SAV, a explicação mais plausível para a sua origem engloba um modelo multifactorial, a qual inclui três factores: genético do animal, iatrogénico – a vacinação – e o ambiente do local de administração (Kirpensteijn, 2006). A susceptibilidade genética entre gatos é uma componente suspeita, tendo em conta que poucos gatos desenvolvem sarcomas nos locais de vacinação (Greene, 2006).

3.1. Alterações genéticas na patogénia do fibrossarcoma

Embora os processos que originam a transformação neoplásica das células normais não estejam completamente esclarecidos (Morris & Dobson, 2001), a origem genética do cancro é irrefutável (Modiano & Breen, 2007). A tumorigénese é um processo que envolve várias fases dependentes de alterações genéticas, responsáveis pela transformação de uma célula normal em célula neoplásica (Argyle & Khanna, 2007). As células malignas adquirem diversas capacidades, as quais incluem a aquisição de sinais de crescimento auto-suficiente, potencial replicativo ilimitado, insensibilidade aos factores anti-crescimento, capacidade de evasão à apoptose, angiogénese de suporte e a capacidade de invasão tecidual e de metastização (Modiano & Breen, 2007). As células neoplásicas apresentam ainda a habilidade de modular as células do estroma, de modo a que estas forneçam uma matriz e nutrientes suficientes ao crescimento do tumor. Esta influência no estroma circundante revela-se através da produção de factores que influenciam a formação de estroma de suporte, e alguns desses factores previnem ainda a resposta imunitária do hospedeiro relativamente ao tumor. Ainda, é possível que as próprias células neoplásicas possam evoluir para formar estruturas vasculares ou estromais que asseguram o crescimento do tumor (Modiano & Breen, 2007).

Estas alterações genéticas decorrem principalmente em genes específicos, como os oncogenes e os genes supressores de tumor, e podem ocorrer por eventos genéticos espontâneos ou hereditários.

Embora o aparecimento de neoplasias seja mais frequente em animais idosos, dada a acumulação temporal lenta das mutações já referidas, existem excepções (Morris & Dobson, 2001) causadas por diversos fenómenos.

Os eventos genéticos espontâneos podem surgir a nível molecular ou cromossomal.

As transformações genéticas moleculares ocorrem ao nível da sequência da cadeia de ADN, transcrição do ADN para mRNA e translação (Morris & Dobson, 2001), das quais resultam

proteínas com uma estrutura diferente, que surgem sobre-expressas ou estão ausentes (Morris & Dobson, 2001). Exemplos destas alterações são as que ocorrem nos genes supressores de tumor e nos oncogenes.

No ciclo celular normal existem proteínas expressas por genes designados genes supressores de tumor, que estão envolvidas na regulação negativa do ciclo, detendo a célula na fase G1 (Murphy, Gibbs, Horzinek & Studdert, 1999). A ablação desta função pode ocorrer quando os genes supressores de tumor sofrem mutações, tal como acontece no *p53*. Este gene é responsável pela programação da apoptose celular, entre outras funções, e está presente na origem de várias neoplasias (Murphy *et al.*, 1999). Num ambiente onde se desenvolve inflamação, necrose e proliferação celular, como é exemplo o local de vacinação, a proteína derivada do gene *p53* normal adquire extrema importância para que ocorra a reparação e a replicação correctas do ADN, assim como a apoptose das células contendo ADN danificado (Nambiar, Haines, Ellis, Kidney & Jackson, 1999).

Segundo estudos de análise mutacional do gene *p53* (Nambiar *et al.*, 1999) e de detecção imunohistoquímica da respectiva proteína (Nambiar, Jackson, Ellis, Chelack, Kidney & Haines, 2001), foi determinado que as sequências genéticas resultantes das mutações a que este gene pode estar sujeito, são detectadas em tecidos neoplásicos, nomeadamente nos fibrossarcomas associados ao local de injeção (Nambiar *et al.*, 1999) e outros SLI não diferenciados (Nambiar *et al.*, 2001). Este facto comprova a predisposição das células detentoras das ditas mutações para a oncogénese. No entanto, mutações noutros genes podem estar envolvidas no desenvolvimento do fibrossarcoma (Nambiar *et al.*, 1999).

Como já referido, os eventos espontâneos podem ainda envolver alterações moleculares ao nível dos oncogenes (Argyle & Khanna, 2007). Estes encontram-se na sua forma nativa como proto-oncogenes, não possuindo a capacidade de formar tumores. No entanto, podem ser alterados conduzindo à proliferação celular maligna. Os seus modos de acção são vários, incluindo diversos factores de crescimento e os seus respectivos receptores, quinases, transdutores de sinais proteicos e proteínas nucleares. Os factores de crescimento incluem o *platelet derived growth factor* (PDGF), o *epidermal growth factor*, o *insulin-like growth factor-1*, o *vascular endothelial growth factor* (VEGF), o *transforming growth factor* (TGF) e a interleucina-2 (IL2) (Argyle & Khanna, 2007).

As transformações a nível cromossomal incluem perdas ou ganhos totais ou parciais, de cromossomas, fenómenos que alteram o conteúdo do ADN total da célula e o número de cópias dos genes presentes nesses cromossomas, resultando respectivamente na redução ou aumento da expressão dos genes envolvidos (Morris & Dobson, 2001).

Mayr, Bockstahler, Loupal, Reifinger e Schleger (1996) realizaram uma análise citogenética em culturas de quatro amostras independentes de fibrossarcomas felinos, com o objectivo de determinar as alterações cromossómicas associadas a este tumor. Os fenómenos encontrados incluíram várias translocações, a presença de um cromossoma

supranumerário, perda da cópia de um cromossoma e uma deleção. Foi considerado que as variações cariotípicas não ocorreram de modo aleatório, tendo em conta que eram simples, podendo deste modo representar aberrações primárias. No entanto, as variações genéticas diferiram entre os cariótipos de cada gato e relativamente aos cromossomas envolvidos, e não surgiram em todas as amostras analisadas de cada gato. Esta heterogeneidade cariotípica encontrada pode ser explicada pela exposição a diferentes factores ambientais ou por diferenças na resistência e/ou na resposta a cada carcinogénico envolvido; no entanto, os autores advertem ainda para a possibilidade de contaminação das amostras por células estromais durante a cultura celular efectuada.

Não obstante, é necessário considerar que a existência de alterações submicroscópicas, ou seja, ao nível da cadeia de ADN, tais como troca de bases ou pequenas deleções não detectadas, ocorrem nas células do fibrossarcoma, não sendo posteriormente detectadas na estrutura cromossomal durante o desenvolvimento do tumor (Mayr *et al.*, 1996). O VLF representa um papel importante neste aspecto, visto que revela a capacidade de disrupção do genoma, causando alterações não detectadas ao nível do cromossoma (Mayr *et al.*, 1996).

Por fim, a pré-disposição genética é claramente modulada por factores hereditários, através de um processo designado perda da heterozigotia (PH) (Modiano & Breen, 2007). É um fenómeno mais rápido que os anteriormente referidos que necessitam da alteração nos dois genes, pelo que estes tumores surgem numa idade jovem (Morris & Dobson, 2001). Embora seja conhecida a pré-disposição da raça *Golden Retriever* para o *fibrossarcoma histologicamente benigno, mas biologicamente maligno* (Histologically low-grade, yet biologically high-grade, fibrosarcoma) (Dhaliwal, & Anthony, 2010), a pré-disposição de raças felinas para este tumor não é conhecida (Morris & Dobson, 2001).

3.2. O papel da inflamação crónica na formação do fibrossarcoma

De acordo com Day (2007), a neoplasia é um processo multifactorial, compreendendo uma componente genética e outra ambiental, na qual se destaca a inflamação como o principal fenómeno despoletador, provavelmente associada a uma alteração da resposta imunitária do hospedeiro. A inflamação tem um grande impacto nas neoplasias que ocorrem no gato (Day, 2007). Como já referido, estes animais apresentam uma resposta inflamatória diferente de outras espécies relativamente à administração de vacinas, o que sugere que o seu genoma está fortemente implicado na patogénese do SAV (Carroll *et al.*, 2002). Qualquer estímulo que provoque uma resposta inflamatória exuberante, pode induzir o SLI (Greene, 2006).

De acordo com Day (2007), a inflamação participa em todo o desenvolvimento tumoral, promovendo a transformação maligna quando os vários mediadores inflamatórios, como os radicais livres, induzem a mutação do genoma das células locais (Day, 2007).

Existem vários mediadores que estão implicados neste processo (Figura 1). As células inflamatórias produzem citocinas e quimiocinas (interleucina (IL) -1, IL-6, TNF e CXCL8 [IL-8]) que induzem a formação do VEGF e do M-CSF. Estes factores, por sua vez, favorecem a sobrevivência das células tumorais e o crescimento do estroma adequado às mesmas. O VEGF induz ainda a angiogénese (Day, 2007). As citocinas interagem ainda com os receptores das células tumorais, promovendo a activação da transcrição nuclear do *nuclear factor kB* (NF-kB), que, por sua vez, promove a transcrição de vários genes responsáveis pela produção de produtos anti-apoptóticos – BCL-X_L, GADD45β, BFL1 e SOD2 (Day, 2007). Deste modo, a sobrevivência das células tumorais está assegurada. A progressão do tumor está associada aos *tumor associated macrophages*, responsáveis pela produção de citocinas de diversas funções (Day, 2007). Exemplos destas citocinas são a IL-10 e o TGFβ, que inibem a resposta imunitária à citotoxicidade tumoral, permitindo deste modo o crescimento do tumor (Day, 2007). As metaloproteinases (MMPs), sobretudo as MMP1, MMP3 e MMP9, são endopeptidases responsáveis pela degradação da matriz extracelular do tecido conjuntivo, processo que permite a infiltração local e a metastização (Day, 2007). A sua actividade também é mediada pelas células inflamatórias e ainda pelos fibroblastos, que surgem em resposta a uma lesão e consequente regeneração tecidular (Sorensen, Kitchell, Schaeffer & Mardis, 2004). As MMPs estão associadas à reparação do tecido conjuntivo em processos fisiológicos, tais como a involução uterina, a regeneração de feridas e a inflamação, mas também estão presentes nos processos patológicos, como a migração e a invasão tecidular das células neoplásicas (Sorensen *et al.*, 2004). Em condições normais, estas endopeptidases são reguladas, principalmente pelos inibidores tecidulares das metaloproteinases; no entanto, são reconhecidas como alvos oncogénicos e crê-se que são oncogénicas em si (Sorensen *et al.*, 2004). Estando associadas à resposta inflamatória e à neoplasia, o seu estudo revelou-se de grande importância, dando reforço à hipótese de que a inflamação tem um papel crucial na origem neoplásica, como os SLI dos gatos (Sorensen *et al.*, 2004).

Está ainda descrita a intervenção das células Th17, que produzem as citocinas IL-17, as quais, por sua vez, promovem a angiogénese tumoral e a produção de MMPs, e inibem a infiltração tumoral pelos linfócitos T citotóxicos CD8⁺ (Day, 2007).

A presença dos miofibroblastos nos fibrossarcomas pode ter origem neoplásica, ou reactiva se estas células constituem a cápsula. Pensa-se que a cápsula, quando existente, tem como função a protecção das células tumorais contra a invasão dos linfócitos, daí os agregados linfocíticos estarem presentes na periferia dos tumores, junto à cápsula (Couto *et al.*, 2002).

Esta explicação acerca da importância da inflamação na formação do fibrossarcoma toma particular importância nos casos de SAV, nos quais existe uma relação entre a administração de vacinas contendo adjuvantes e a indução de uma resposta inflamatória crónica no local de administração (Day *et al.*, 2006). Deste modo, Day e outros (2006)

estudaram a resposta do tecido subcutâneo à administração única de uma vacina polivalente no gato, associada ou não a um adjuvante. Os resultados obtidos demonstraram que a reacção inflamatória gerada era de facto intensa e persistiu por mais tempo no grupo de gatos em que foram administradas vacinas contendo adjuvantes (de alumínio ou de base lipídica). Ao fim de 62 dias, a resposta inflamatória do primeiro grupo incluiu a presença de macrófagos contendo material adjuvante no seu interior. Até ao término deste estudo, não surgiu nenhum fenómeno de sarcoma, pelo que o seu desenvolvimento pode revelar-se um processo mais demorado. No entanto, foi possível compreender a importância da inflamação crónica na formação dos SAV (Day *et al.*, 2006).

Vários estudos imunohistoquímicos comprovam a presença de outros agentes, tais como o *fibroblast growth factor-β* (FGF-β) e o *transforming growth factor-α* (TGF-α) nos SAV (Nieto, Sánchez, Martínez & Rollán, 2003). O FGF-β está relacionado com os compostos inflamatórios. Produz um efeito mitótico nos fibroblastos e miofibroblastos (promovendo o crescimento do tumor), estimula a divisão e migração das células endoteliais (necessárias à sobrevivência do tumor) e promove a metastização. O TGF-α induz a mutação no gene *p53*, o qual também pode ser alterado por vários oncogenes virais e celulares, não bloqueando a divisão das células tumorais. A presença do gene supressor *p53* em amostras de tecidos tumorais é uma informação importante, dada a implicação da inflamação crónica nas mutações genéticas conducentes à malignidade das células (Nieto *et al.*, 2003).

A pesquisa imunohistoquímica do *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) é evidente nas amostras de fibrossarcoma. Este factor é importante na transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular, permitindo a sua continuação, e é estimulado por várias citocinas e factores de crescimento (Petterino *et al.*, 2006).

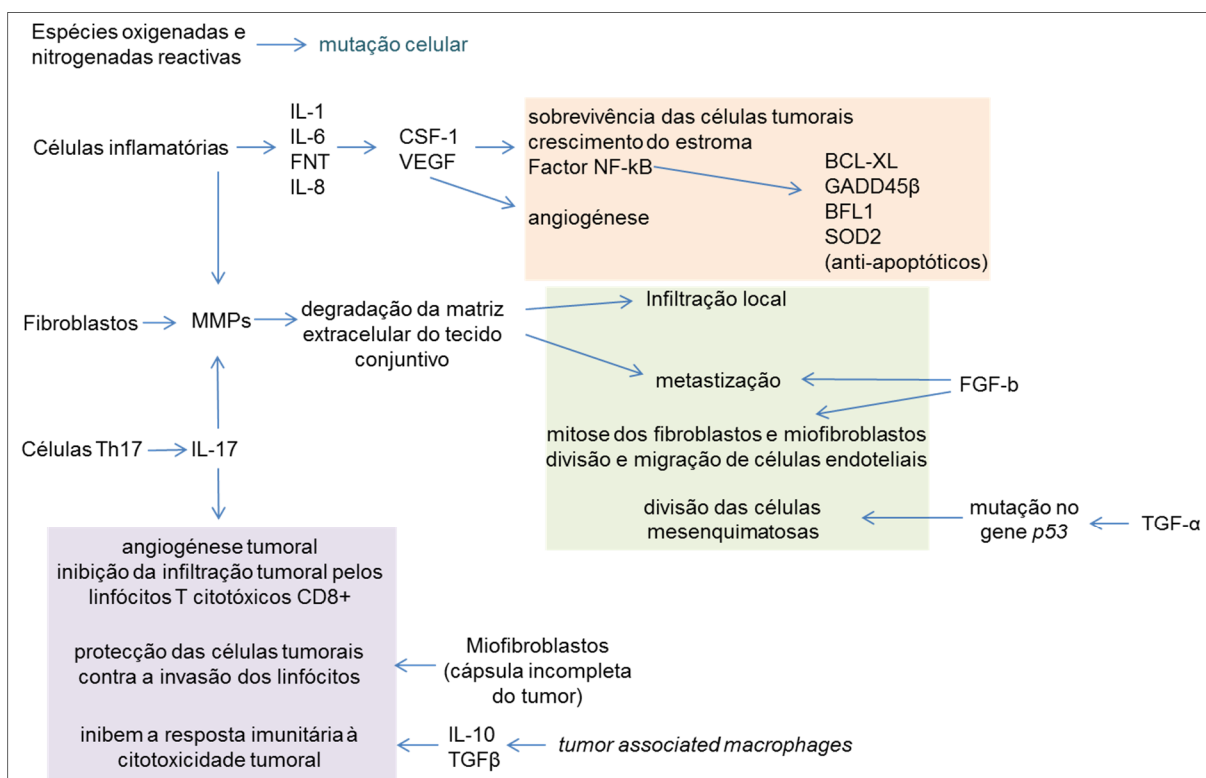


Figura 1 – Esquema da acção dos mediadores implicados na inflamação crónica e sua importância na indução do fibrossarcoma.

3.3. Factores externos

As acumulações de mutações ocorrem lentamente durante a vida do animal, mas existem factores externos que aumentam a sua frequência, acelerando o desenvolvimento da neoplasia (Morris & Dobson, 2001). Estes factores têm ainda grande importância pela indução da inflamação local. Deste modo, são referidos vários fenómenos que induzem ao desenvolvimento do fibrossarcoma:

- Factores biológicos: viral – VSF – e parasitário – *Spirocerca lupi* e *Cysticercus fasciolaris*;
- Factores físicos: inflamação/traumatismo com diversas causas – vacinação e outras injeções, implantação de cápsula de identificação electrónica, retenção de corpos estranhos e traumatismo físico.

3.3.1. Factores biológicos

Neste grupo, encontram-se vários organismos vivos, como os vírus e parasitas.

3.3.1.1. Vírus da leucemia felina e vírus do sarcoma felino

O VLF é transmitido horizontalmente através do contacto com a saliva do gato infectado, embora as pulgas também sejam consideradas um potencial vector, dada a presença do vírus nestes artrópodes e nas suas fezes (Hartmann, 2006). A transmissão iatrogénica também é possível e dá-se através do uso de agulhas e outros instrumentos contaminados e pela transfusão sanguínea. A transmissão vertical das gatas para as crias é possível e

tanto ocorre quando as primeiras se encontram em fase virémica como em fase latente. Os gatos jovens são mais susceptíveis à infecção, enquanto nos gatos mais velhos a infecção é menos provável, devido ao facto do número de receptores celulares para o VLF diminuir com a idade. O vírus replica-se principalmente no tecido linfóide da orofaringe. Se o gato é imuno-competente consegue eliminar o vírus. Caso contrário, o vírus replica-se rapidamente nas outras células mononucleares (linfócitos e monócitos), atingindo vários órgãos como o timo, baço, linfonodos e glândulas salivares. Esta fase é denominada virémia de transição, e ocorre na maioria dos gatos, durante 3 a 6 semanas, podendo o animal apresentar febre ou linfadenomegália, e excretar o vírus. O animal pode controlar o vírus até ao momento em que este atinge a medula óssea, mas não as células nela presentes. A partir do momento em que estas células são atingidas, serão posteriormente produzidos granulócitos e plaquetas infectados, e os órgãos linfóides e glândulas salivares apresentarão uma carga viral elevada. Na fase latente, o vírus é controlado pelos anticorpos formados, mas está sempre presente nas células da medula óssea. Deste modo, quando o título de anticorpos decresce, geralmente devido a *stress*, o vírus replica-se. Um gato infectado será sempre excretor, excepto nas fases de latência em que não há virémia (Hartmann, 2006).

Os sinais clínicos decorrentes de uma infecção por VLF são vários e podem ser divididos em: tumores induzidos por VLF, supressão da medula óssea, doenças imunomediadas, imunossupressão, e outras afecções – reprodutivas, síndrome do *fading kitten* e neuropatias (Hartmann, 2006). Podem encontrar-se anemia, leucopénia, trombocitopénia, infecções oportunistas (bacterianas e pelo vírus da PIF), linfoma, leucemia ou doença mieloproliferativa. A idade é um factor importante relacionado com a gravidade dos sinais clínicos evidenciados. Com efeito, os gatinhos apresentam sinais mais graves, como a atrofia do timo (síndrome do *fading kitten*) dando origem à imunossupressão e à morte prematura. Pelo contrário, os gatos mais velhos, que adquirem uma resistência progressiva, evidenciam sinais moderados, alternados com períodos prolongados de estadios aparentemente saudáveis (Hartmann, 2006).

O VLF está associado ao desenvolvimento do fibrossarcoma, através da formação do VSF. O VSF engloba-se na família *Retroviridae*, género *Gammaretrovirus*, dado possuir ARN de transcrição reversa, processado pelas estruturas de processamento de mARN da célula hospedeira, e por possuir um genoma diplóide, ou seja, que contém duas cópias de cada gene (Murphy *et al.*, 1999). O VSF resulta da integração do ADN do VLF-A num proto-oncogene felino (Macy, 2007). Os proto-oncogenes celulares são vários, tais como o *fes*, *fms* ou *fgr* (Hartmann, 2006), surgindo sempre associações específicas (Macy, 2007). Deste modo, o VSF desenvolve-se *de novo* nos gatos infectados (Hartmann, 2006). No entanto, o ADN formado engloba um gene oncótico *v-onc*, que substitui o gene *env* responsável pela formação do envelope que apenas está presente no VLF-A, pelo que o VSF é considerado “incompleto” (Murphy *et al.*, 1999). Assim, surge sempre associado ao VLF-A, que lhe

confere a protecção necessária através do seu envelope (Macy, 2007). Pensa-se que esta associação viral permite infectar um número maior de células, aumentando assim a sua propagação (Murphy *et al.*, 1999). As várias recombinações obtidas, embora diferentes, apresentam todas a capacidade de induzir a transformação dos fibroblastos, o que determina a formação de fibrossarcomas (Macy, 2007).

As células neoplásicas do fibrossarcoma expressam antígenos, à superfície externa da membrana plasmática, que são designados *Feline oncornavirus-associated cell-membrane antigen* (FOCMA). A maioria dos gatos infectados pelo VLF produz anticorpos-FOCMA eliminadores da virémia (Murphy *et al.*, 1999; Macy, 2007) e conseguem ainda rejeitar as células transformadas (Macy, 2007). Estes anticorpos neutralizantes são importantes dado que estão associados à regressão do fibrossarcoma e ao impedimento da sua génese (Macy, 2007). No entanto, tais anticorpos podem sofrer depleção, ou não serem produzidos pelo gato, o que permite a ocorrência da virémia (Murphy *et al.*, 1999).

Os sarcomas tipicamente induzidos pelo VSF apresentam-se como nódulos multifocais que surgem simultaneamente, sobretudo ao nível cutâneo e subcutâneo, após um curto período de incubação viral (Macy, 2007). Geralmente as lesões ocorrem em locais de mordedura prévia e o seu aparecimento pode duplicar num intervalo de 12 a 72 horas. Dado o rápido crescimento, a superfície destes nódulos pode ulcerar, e o animal pode morrer. Este tumor é localmente invasivo, e tem a capacidade de metastizar para outros órgãos, como o pulmão (Hartmann, 2006; Macy, 2007). As infecções naturais por VSF nunca ocorrem.

3.3.1.2. Etiologia parasitária

A etiologia parasitária está implicada na origem de alguns tumores. Nomeadamente no caso do fibrossarcoma, existem relatos do seu desenvolvimento devido à presença dos parasitas *Spirocerca lupi* (Ranen, Lavy, Aizenberg, Perl & Harrus, 2004) e *Cysticercus fasciolaris* (Hanes, 1995). Embora ambos os parasitas possam existir no gato, a literatura disponível não apresenta casos de infecção desta espécie por estes agentes com posterior desenvolvimento do fibrossarcoma, pelo que esta etiologia não será abordada em pormenor.

3.3.2. Factores físicos

Existem vários factores físicos suspeitos de induzirem neoplasias. Admite-se que estes promovem a carcinogénese através da indução da inflamação.

3.3.2.1. Sarcoma no local de injeção

Os principais casos encontrados na literatura acerca dos sarcomas dos tecidos moles, abrangem especialmente os SLI. O fibrossarcoma é o tumor predominante deste grupo (Hendrick & Brooks, citado por Bregazzi, LaRue, McNiel, Macy, Dernell, Powers & Withrow, 2001).

Os fibrossarcomas associados à vacinação subcutânea (SC) foram identificados por Hendrick na década de 90 (Goldschmidt & Shofer, 1992). As razões que levaram à suspeita da interferência das vacinas na formação dos SLI são várias, tais como a ocorrência de reacções inflamatórias locais exuberantes após a administração de algumas vacinas, o facto de que o sarcoma surgia mais frequentemente num local de injeção prévia e apresentava características histológicas diferentes relativamente às restantes neoplasias malignas (Kirpensteijn, 2007).

O fibrossarcoma induzido por vacinação está descrito noutras espécies, como o cavalo (Kannegieter, 2010) e o coelho anão (*Oryctolagus cuniculus*) (Petterino *et al.*, 2009). No entanto, admite-se que os gatos apresentam uma resposta inflamatória à vacinação diferente das outras espécies, o que sugere que o genoma felino está fortemente implicado na patogénese do SAV (Carroll *et al.*, 2002). No entanto, deve ter-se em conta que a pré-disposição genética é variável dentro desta espécie, dado que poucos gatos desenvolvem sarcomas nos locais de vacinação (Greene, 2006).

As vacinas podem provocar a formação do fibrossarcoma, mas também outros sarcomas, tais como o osteossarcoma, o lipossarcoma, o rabdomiossarcoma, o condrossarcoma, o sarcoma histiocítico (Greene, 2006; McEntee, 2010) e o sarcoma indiferenciado (McEntee, 2010). Embora estes tumores surjam nos locais de inoculação, também podem originar-se noutros locais, devido à possível migração dos macrófagos, contendo alumínio fagocitado (Greene, 2006).

Diversos estudos consideram que as vacinas contendo adjuvantes (Day *et al.*, 2007), de alumínio ou de base lipídica, provocam uma reacção inflamatória mais intensa e de maior duração, aumentando deste modo a possibilidade do desenvolvimento do fibrossarcoma (Day *et al.*, 2007).

Embora inicialmente tenha sido considerada a associação das vacinas para a LF e para a raiva felina na indução dos SAV (Kass *et al.*, 1993, citado por Kirpensteijn, 2006; Greene, 2006), esta ligação foi posteriormente rejeitada por um ensaio prospectivo envolvendo um grande número de gatos, no qual nenhuma marca ou fabricante de vacinas foi associado ao desenvolvimento destas neoplasias (Kass *et al.*, 2003, citado por Kirpensteijn, 2006). De facto, outras vacinas podem estar implicadas no desenvolvimento destes sarcomas, incluindo as que são direccionadas para a PL e para as doenças respiratórias virais. De Man e Ducatelle (2007) relataram a ocorrência de fibrossarcoma torácico bilateral num gato. Ambos os nódulos foram associados à administração SC de vacinas para parvo-, herpes- e calicivírus felinos: a Felocell[®], composta por vírus vivo modificado para os três agentes, e a Leucorifelin[®], uma combinação de Feliniffa[®] e Corifelin[®], a última contendo um adjuvante oleoso. A ocorrência bilateral permite considerar a existência da predisposição individual do gato para a ocorrência deste tumor (DeMan e Ducatelle, 2007).

Estas neoplasias surgem geralmente num intervalo entre 3 meses e 3,5 anos, com um tempo mediano de 1 ano (Greene, 2006).

Existem outros injectáveis associados à formação do fibrossarcoma, e outros SLI, incluindo o acetato de metilprednisolona, a penicilina benzatínica (Greene, 2006; McEntee, 2010) e o lufenuron injectável (Greene, 2006).

3.3.2.2. Fibrossarcoma ocular e extra-ocular

Os casos de sarcomas oculares felinos estão frequentemente associados a história de traumatismo ocular, e o fibrossarcoma é o tumor mais frequente (Zeiss, Hohnson & Dubielzig, 2003). O traumatismo ocular pode resultar de lutas, embate com a cabeça, corpos estranhos e intervenções cirúrgicas (Waters & Barnett, 2004). No entanto, a anamnese dos animais pode não incluir esta informação. Por exemplo, Volopich, Stummer, Fuchs-Baumgartinger & Nell (2007) descreveram o caso de um gato com um pseudotumor orbital esclerosante idiopático, caracterizado por infiltração inflamatória crónica e por tecido fibroso envolvendo estruturas extra-orbitais. Após a sua enucleação, ocorreu a infiltração dos tecidos circundantes (mandíbula, gengiva e frontal), e o tecido analisado foi classificado como fibrossarcoma (Volopich *et al.*, 2007).

Estes tumores podem incorporar células epiteliais, o que levanta a suspeita de que podem ter origem em células que não sejam os fibroblastos, mas sim a partir de estruturas como o cristalino (Zeiss *et al.*, 2003).

Estes tumores oculares ocupam principalmente a face posterior da íris, expandindo-se pela câmara posterior, retina, coróide (Zeiss *et al.*, 2003), e raramente a córnea (Waters & Barnett, 2004). As estruturas extra-orbitais, como o limbo, o nervo óptico (Zeiss *et al.*, 2003) e a terceira pálpebra podem ser infiltradas, mas também podem apresentar fibrossarcoma primário (Waters & Barnett, 2004).

3.3.2.3. Fibrossarcoma induzido por corpo estranho

Os corpos estranhos podem promover o desenvolvimento do fibrossarcoma, através da indução da inflamação crónica. A bibliografia disponível inclui a indução deste tumor devido à implantação da cápsula de identificação electrónica e à retenção de material cirúrgico.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 313/2003 de 17 de Dezembro, a cápsula é o implante electrónico que garante a identificação individual do animal, permitindo a sua leitura através de um leitor, e deve ser introduzida subcutaneamente no centro da face lateral esquerda do pescoço do cão e do gato.

A situação mais frequente, reportada ao *Microchip Adverse Reaction Report Scheme*, é a migração do dispositivo de identificação electrónica após a sua implantação ("Adverse Reactions to Microchips" [ARM], 2004). No entanto, existem outros relatos e estudos laboratoriais em ratos acerca de outras reacções, como a ocorrência de neoplasias no local

de implantação da cápsula (Le Calvez, Perron-Lepage & Burnett, 2006). De acordo com Linder, Huther & Reinacher (2009), os diferentes materiais utilizados no invólucro deste dispositivo provocam diferentes reacções inflamatórias no local de implantação. Esta reacção, assim como a fibrose que provoca o seu encapsulamento, são consideradas normais, pois representam a resposta do hospedeiro a este corpo estranho (Ratner, 2002, citado por Linder *et al.*, 2009). No entanto, alguns materiais mostraram maior tendência para o desenvolvimento de reacções inflamatórias exuberantes. Deste modo, o material constituinte da superfície destes aparelhos electrónicos é de extrema importância, dado que pode ser citotóxico, induzindo necrose e inflamação tecidulares. O titânio e o parylene-C foram os materiais mais adequados ao revestimento do biovidro que compõe a cápsula, dado induzirem uma reacção granulomatosa mais moderada (Linder *et al.*, 2009).

A ocorrência do fibrossarcoma no local de implantação da cápsula está descrita numa gata, a nível interescapular (Daly, Saba, Crochik, Howerth, Kosarek, Cornell, Roberts & Northrup, 2007). Esta etiologia não pode ser assegurada, tendo em conta que no mesmo local, também foi efectuada a vacinação do animal, e o resultado da análise histopatológica da massa evidenciava o fibrossarcoma em posição adjacente à cápsula (Daly *et al.*, 2007). No entanto, a existência de um caso de fibrossarcoma canino, também em posição adjacente a este dispositivo (Vascellari, Melchioti & Mutinelli, 2006), aumenta a suspeita do possível envolvimento da cápsula na indução deste tumor.

Os formulários de comunicação de reacção adversa à cápsula de identificação electrónica (Anexo I) podem ser preenchidos pelo médico veterinário e enviados à BSAVA, permitindo no futuro vir a conhecer a prevalência das reacções indesejadas associadas à implantação deste dispositivo ("ARM", 2004).

Outros corpos estranhos capazes de induzir inflamação crónica são os materiais cirúrgicos, retidos no animal após a cirurgia. Um caso encontrado relata a ocorrência de fibrossarcoma no omento de uma cadela, devido à retenção de uma esponja cirúrgica no abdómen deste animal, após a realização da ovariohisterectomia (Rayner, Scudamore, Francis & Schöniger, 2010). Outro caso é relativo à ocorrência deste tumor numa gata, localizado na linha média ventral, provavelmente associado à retenção de um fio de sutura de poliéster não reabsorvível (Buracco, Martano, Morello & Ratto, 2001). A análise histopatológica da massa revelou a presença de macrófagos, linfócitos e necrose, aspectos típicos do SLI, e a existência de um material estranho exibindo birrefringência sob a luz polarizada do microscópio, correspondente ao fio de sutura. No entanto, deve destacar-se o facto de terem sido realizadas previamente duas intervenções cirúrgicas neste animal, ovariohisterectomia e excisão de um primeiro fibrossarcoma, também localizado na linha média ventral. Deste modo, embora os autores considerem que o fio de sutura provocou a reacção inflamatória indutora deste tumor, os mesmos advertem para a possibilidade desta segunda ocorrência ser apenas uma possível recidiva (Buracco *et al.*, 2001).

4. Apresentação clínica

Este tumor engloba várias etiologias, pelo que pode surgir em inúmeros locais anatómicos. Consoante a localização e a dimensão, podem estar presentes diferentes sinais clínicos.

4.1. Fibrossarcoma da pele e dos tecidos moles

4.1.1. Fibrossarcoma no local de vacinação

O fibrossarcoma no local de injeção de vacinas surge, como já referido, nas zonas que são mais utilizadas na sua administração (Goldschmidt & Shofer, 1992; Kirpensteijn, 2007). Deste modo, os locais mais frequentes são a zona interescapular, dorsal, lombar, sagrada, torácica, coxa e pescoço (“Feline injection-site fibrossarcomas: results of a BSAVA survey”, 2000). As massas são palpáveis, firmes e geralmente únicas (McEntee, 2010). Têm crescimento contínuo, podendo adquirir diferentes dimensões, o que pode depender da localização anatómica e da profundidade dos tecidos atingidos (McEntee, 2010). Segundo McEntee (2010), estes tumores são, no geral, indolores e superficiais, não apresentando quaisquer constrangimentos para o animal.

A facilidade na sua detecção depende de vários factores, tais como a condição corporal do animal, do comprimento da pelagem, e do tipo e/ou frequência do *grooming* (McEntee, 2010).

4.1.2. Fibrossarcoma viral

No fibrossarcoma viral surgem múltiplos nódulos subcutâneos e/ou noutras localizações, como as estruturas oculares (Rand, 2006) ou os lábios (Head, Else & Dubielzig, 2002). Se vários nódulos estiverem presentes em gatos jovens e não vacinados, deve suspeitar-se de sarcoma induzido por VSF e, portanto, a testagem do gato para o VLF é importante (Rand, 2006).

4.1.3. Fibrossarcoma ocular e extra-ocular

O sarcoma ocular atinge gatos mais velhos, com idade compreendidas entre os 7 e 15 anos, sempre associado a história de traumatismo ocular ocorrido, há 3 ou até 10 anos anteriores (Rand, 2006). O globo ocular pode exibir sinais de uveíte anterior e queratite, com edema e pigmentação da córnea, e ainda, glaucoma secundário e buftalmia com dilatação dos vasos esclerais (Rand, 2006). Estes tumores surgem, na maioria dos casos, unilateralmente, e apresentam uma progressão lenta (de semanas a meses) (Rand, 2006). Outros sinais podem estar presentes, tais como, exoftalmia, proeminência da membrana nictitante, dor à abertura da cavidade oral e abaulamento da mucosa oral ao nível do primeiro dente molar superior. Estas manifestações clínicas apresentam intensidade crescente com o evoluir da doença (Rand, 2006). Se o nervo óptico do globo ocular afectado for atingido, pode

desenvolver-se cegueira ou diminuição do reflexo pupilar à luz (Rand, 2006). Num estadio avançado, o quiasma óptico também sofre infiltração tumoral, o que provoca a cegueira do olho contralateral (Dubielzig, 1984).

Este tumor também pode surgir na pálpebra, apresentando-se como uma tumefacção de crescimento rápido e difuso, erosão, crostas, alteração da coloração dos tecidos e envolvimento dos tecidos orbitais adjacentes (Rand, 2006). Geralmente, esta ocorrência está associada à infecção por VSF, pelo que nestes casos, é necessário procurar outros nódulos (Rand, 2006).

4.1.4. Fibrossarcoma por corpo estranho

O fibrossarcoma no local de implantação da cápsula pode não provocar quaisquer sinais clínicos no animal, à excepção da presença da massa tumoral subcutânea, que pode ser visualizada na radiografia (Daly *et al.*, 2007).

No caso relatado por Rayner *et al.* (2010), acerca da ocorrência do fibrossarcoma induzido pela retenção abdominal de uma esponja cirúrgica, o animal manifestou vários sinais clínicos, tais como, anorexia, letargia, depressão e pirexia crónicas. Várias massas envolveram ainda o fígado, e os linfonodos mesentéricos encontravam-se aumentados. A massa tumoral foi identificada por palpação abdominal e visualizada na radiografia abdominal (Rayner *et al.*, 2010).

Relativamente à gata com fibrossarcoma na linha média ventral, não foram encontrados quaisquer sinais clínicos (Buracco *et al.*, 2001).

4.1.5. Outras localizações

Um gato com fibrossarcoma no pavilhão auricular pode apresentar sinais característicos de otite externa bacteriana, tais como o abanar da cabeça, o coçar da orelha, presença de corrimento auricular purulento e odorífero, e dor (Fossum, 2007).

O fibrossarcoma também está descrito como neoplasia do plano nasal (Haagen & Herrtage, 2010). Cresce inicialmente sob o epitélio, sem ulceração. Num estágio avançado, pode provocar dispneia, dada a obstrução respiratória que provocam (Haagen & Herrtage, 2010). Este tumor foi ainda relatado nos lábios, gengiva, língua, palatino e faringe, embora a ocorrência de fibrossarcoma seja rara nestes órgãos (Head *et al.*, 2002)

As neoplasias intestinais podem ser, numa menor proporção, constituídas por fibrossarcoma (Rand, 2006; Hedlund & Fossum, 2007). Os sinais clínicos mais frequentes nos gatos dependem da localização do tumor no tracto gastrointestinal, e geralmente incluem a perda de peso, anorexia, letargia ou depressão (Rand, 2006; Hedlund & Fossum, 2007), vômito e/ou diarreia (Rand, 2006). A presença do vômito e/ou diarreia depende se o tumor está localizado no intestino delgado ou grosso, e se as massas são solitárias ou difusas. Podem surgir outros sinais secundários, como a desidratação e a anemia crónica. A palpação

abdominal pode permitir a detecção da massa, tendo em conta que os tumores intestinais provocam frequentemente estenose ou obstrução. As alterações sanguíneas podem estar ausentes (Rand, 2006).

4.2. Fibrossarcoma no esqueleto

O fibrossarcoma no tecido ósseo em gatos é raro (Schulz, 2007) e geralmente ocorre por invasão secundária de neoplasia primária do tecido mole (Farese, 2006; Schulz, 2007; Liptak, 2010). Não se conhece a incidência de metastização (Schulz, 2007). Geralmente o primeiro sinal de um tumor ósseo com localização apendicular é a claudicação, a qual também pode surgir devido à tumefacção do membro (Schulz, 2007). As lesões líticas que se desenvolvem diminuem a resistência óssea, pelo que podem predispor para a ocorrência de fractura, a qual provoca claudicação aguda (Schulz, 2007; August, 2006). O animal pode ainda apresentar dor, relutância a comer ou andar (Schulz, 2007), atrofia muscular (Scherrer, Holsworth, Goossens & Schulz, 2004), e estes sinais clínicos podem ser agudos ou crónicos progressivos (Schulz, 2007).

A radiografia do osso afectado pode revelar lesões endósteas líticas, blásticas ou ambas, lise cortical, proliferação periosteal, neoformação óssea em paliçada perpendicular ao eixo cortical ósseo (efeito *sunburst*), espessamento com elevação e irregularidades do periosteio provocado por hemorragia subperiosteal, perda do padrão trabecular fino ao nível da metáfise, e fractura com colapso da metáfise (Liptak, 2010). As lesões líticas e justacorticais são frequentes em gatos (Liptak, 2010).

É necessário realizar um diagnóstico diferencial incluindo neoplasia e osteomielite (Liptak, 2010).

O fibrossarcoma localizado na mão e no pé, atingindo um dígito, é raro (Rand, 2006). Surge como uma massa única de crescimento infiltrativo e rápido, e geralmente afecta os gatos idosos (Rand, 2006). Nesta situação, o animal pode apresentar vários sinais na região afectada, tais como claudicação, tumefacção, dor, paroníquia, ulceração e alopecia (Rand, 2006).

O fibrossarcoma axial está ainda descrito na maxila e mandíbula, ossos pélvicos, costelas e vértebras (Liptak, 2010).

5. Diagnóstico do fibrossarcoma

A anamnese deve ser completa, de modo a averiguar as informações acerca do esquema de vacinação do animal, medicações injectáveis realizadas, cirurgias anteriores, implantação da cápsula ou história de traumatismo, visto que estas são possíveis etiologias do fibrossarcoma. Por exemplo, a localização em zonas típicas de injeção pode levantar a suspeita do fibrossarcoma no local de injeção, sobretudo devido à vacinação (Kirpensteijn, 2007). Por outro lado, a presença de vários nódulos cutâneos ou subcutâneos, de

crescimento rápido, e apresentando ou não úlceras, num gato jovem, são factores fortemente indicativos de fibrossarcoma induzido por VSF (Hartmann, 2006; Macy, 2007). Nestes casos, a testagem para o VLF torna-se importante (Rand, 2006)

A radiografia pode ser efectuada na pesquisa de massas tumorais, mas é utilizada, sobretudo, na determinação de eventuais metástases pulmonares (Figura 2) (Rand, 2006). Este exame é ainda útil na visualização de possíveis fracturas patológicas decorrentes do tumor (Rand, 2006).

A ecografia abdominal é uma técnica imagiológica vantajosa, pois permite determinar a localização e dimensão do tumor, realizar a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) ecoguiada para citologia e pesquisar a presença de metástases ao nível da cavidade abdominal (Rand, 2006). A PAAF permite um rápido conhecimento acerca da malignidade e/ou inflamação das lesões encontradas (McEntee, 2010).

No entanto, o conhecimento acerca da dimensão, localização e envolvimento dos tecidos adjacentes, é obtido com maior precisão através das técnicas imagiológicas da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM), uma vez que ao exame físico, estes parâmetros podem ser subvalorizados (Hirschberger & Huttinger, 2010). A TC é ainda uma técnica mais rigorosa do que a radiografia na detecção das metástases (Schulz, 2007). A RM permite determinar a extensão precisa da lesão, sendo aconselhada se se optar pela cirurgia (Schulz, 2007). A cintigrafia também pode ser realizada para este fim, e embora possa sobrestimar a quantidade de nódulos multifocais metastáticos, este facto pode tornar-se benéfico, tendo em conta que admite uma excisão mais completa dos mesmos (Schulz, 2007).

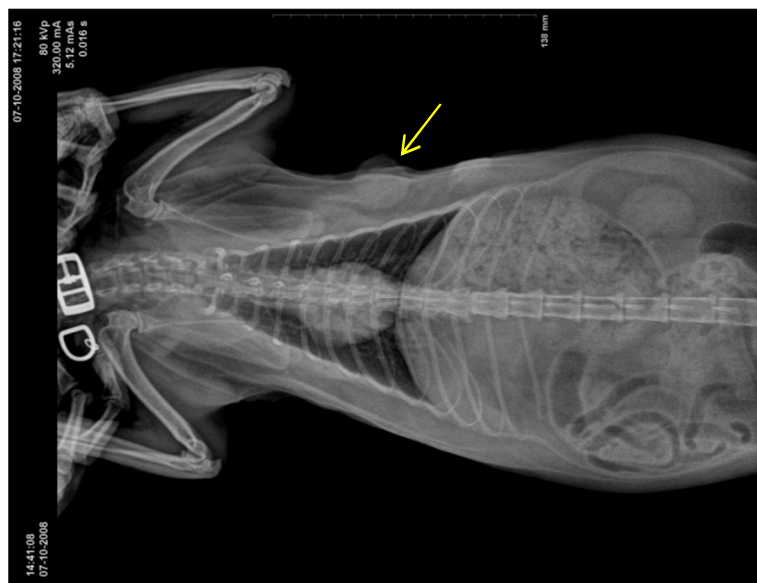


Figura 2 – Radiografia torácica de um gato diagnosticado com fibrossarcoma subcutâneo no HVR.

Legenda: A seta amarela indica a posição torácica do fibrossarcoma.

5.1. Citologia

Após a realização da anamnese e do exame clínico de estado geral, pode ser realizado o exame citológico do nódulo por PAAF. Esta técnica permite distinguir a ocorrência de neoplasia de um processo inflamatório/infeccioso (McEntee, 2010).

A citologia não permite um diagnóstico definitivo, dado que as células tumorais de fibrossarcoma apresentam grande coesão entre si, não sendo deste modo facilmente esfoliadas. No entanto, a presença de células fusiformes pode orientar o diagnóstico de sarcoma, sobretudo o fibrossarcoma, tendo em conta que é o mais frequente (McEntee, 2010).

As características que podem ser encontradas incluem a presença de células fusiformes ou com forma oval (típicas de células mesenquimatosas), pleomórficas, com pleomorfismo nuclear acentuado e rácio núcleo:citoplasma elevado. As células podem ser visualizadas individualmente ou em agregados (Figura 3). Podem ainda ser visualizadas células gigantes multinucleares (Raskin, 2006) (Figura 4).

A citologia do tecido ósseo pode ser útil nos casos de neoplasia localizada nos membros, dado que, independentemente do tumor posteriormente identificado pela análise histopatológica, a amputação do membro é um tratamento eficaz, quer se trate de um osteossarcoma (o sarcoma mais frequente no tecido ósseo) ou de outras neoplasias malignas como o fibrossarcoma. A diferença decorre no prognóstico, no qual o fibrossarcoma apresenta melhor prognóstico que o osteossarcoma (Farese, 2006).

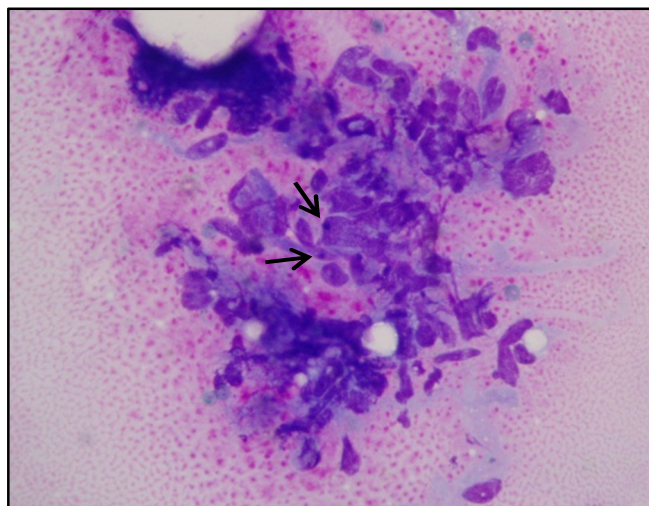


Figura 3 - Citologia correspondente a um gato diagnosticado com fibrossarcoma.

Legenda: Sobre um fundo rosa observa-se um agregado de células fusiformes pleomórficas caracterizadas por um elevado rácio núcleo:citoplasma, anisocariose e presença de nucléolos evidentes (setas) (Giemsa; x400). (cortesia de Dr.^a Ana Rita Figueiredo, HVR).

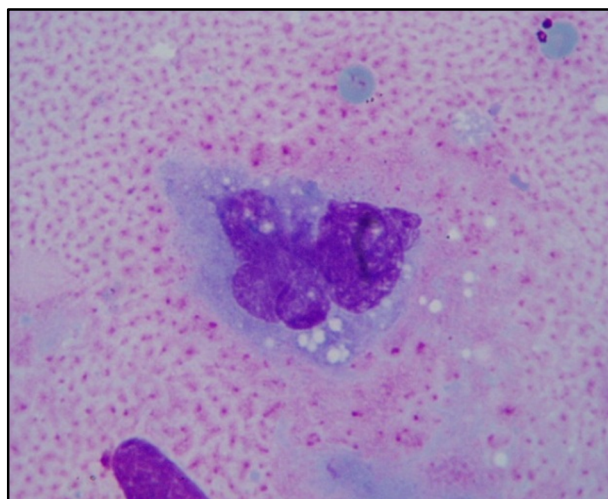


Figura 4 - Citologia correspondente a um gato diagnosticado com fibrossarcoma.
Legenda: Célula gigante multinucleada (Giemsa; x1000) (cortesia de Dr.^a Ana Rita Figueiredo, HVR).

5.2. Biópsia e análise histopatológica

O diagnóstico definitivo do fibrossarcoma é realizado pela análise histopatológica da massa tumoral (Couto, Griffey, Duarte & Madewell, 2002). No caso dos tecidos moles, é recomendada uma biópsia incisional para a realização do diagnóstico e classificação histopatológica (McEntee, 2010). Deve preferir-se a biópsia incisional, obtida por *punch* ou por agulhas cortantes relativamente à biópsia excisional, dado que a primeira minimiza a disrupção tecidular (McEntee, 2010).

Nos tumores ósseos, a biópsia pode ser realizada com o auxílio de uma agulha *Jamshidi* ou *Michele Trephine*, tendo o cuidado de a técnica realizada não interferir com as opções cirúrgicas posteriores (Liptak, 2010). Assim, a biópsia deve ser executada de modo a assegurar que o tracto atingido pela agulha é retirado em bloco e que os tecidos não afectados não são contaminados (Liptak, 2010). O risco de fractura patológica aumenta com a utilização de agulhas de grande diâmetro, como as referidas, no entanto estas permitem obter um diagnóstico mais preciso (Liptak, 2010).

A realização das biópsias ósseas pode ser auxiliada pela artroscopia em algumas situações. Scherrer, Holsworth, Goossens e Schulz (2004) descrevem a aplicação da técnica numa ocorrência de fibrossarcoma canino, localizado na cabeça do fémur. Deste modo, foi possível visualizar as lesões presentes, assim como realizar a biópsia *Jamshidi*.

5.2.1. Caracterização macroscópica

Os fibrossarcomas podem apresentar-se como massas firmes (Gross, Ihrke, Walder & Affolter, 2005), ou mais brandas (Goldschmidt & Shofer, 1992), de cor acinzentada a branca e brilhante, geralmente com um padrão fascicular entrelaçado (Goldschmidt & Hendrick, 2002), e sem verdadeira cápsula (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005). Podem ser multilobares (Gross *et al.*, 2005) e medir de 0,5 cm a 15 cm de diâmetro (Goldschmidt &

Hendrick, 2002). Goldschmidt e Shofer (1992) consideram que os fibrossarcomas solitários têm uma dimensão elevada, e que os fibrossarcomas multicêntricos se apresentam como nódulos mais pequenos, salientes e de cor rosa a vermelho.

Por vezes, este tumor é acompanhado de alterações na pele, como o seu espessamento (Goldschmidt & Shofer, 1992), alopecia (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005) e ulceração (Gross *et al.*, 2005), com ou sem hemorragia (Goldschmidt & Shofer, 1992). As massas podem apresentar uma cavitação central (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005) quando atingem dimensões maiores (Gross *et al.*, 2005), tal como no caso dos SAV, que podem conter um centro quístico com conteúdo aquoso ou mucoso (Goldschmidt & Shofer, 1992; Goldschmidt & Hendrick, 2002).

A maioria destes tumores tem origem no tecido subcutâneo, e os SAV originam-se tanto no tecido subcutâneo como no muscular (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Nos gatos, os fibrossarcomas dérmicos surgem especialmente nos dígitos e pavilhões auriculares (Gross *et al.*, 2005).

A invasão dos tecidos adjacentes ocorre porque não possuem uma verdadeira cápsula (Gross *et al.*, 2005).

5.2.2. Caracterização histológica

Microscopicamente, o fibrossarcoma é formado por grandes células fusiformes, organizadas sobretudo em feixes entrelaçados (Goldschmidt & Shofer, 1992; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005) e de várias dimensões (Gross *et al.*, 2005) (Figura 5). Estes feixes também podem formar aglomerados com forma ondulada (Gross *et al.*, 2005) ou espiralada (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005). A celularidade varia consideravelmente entre tumores e, dentro de um mesmo tumor, entre os vários campos microscópicos (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005). As células tumorais apresentam citoplasma claro, pouco definido (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005) e escasso (Goldschmidt & Shofer, 1992; Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005). O seu núcleo pode ter forma fusiforme (Gross *et al.*, 2005) ou oval (Goldschmidt & Hendrick, 2002), e vesiculosa, apresentando vários nucléolos (Gross *et al.*, 2005). Pode existir multinucleação (Gross *et al.*, 2005) e pleomorfismo nuclear (Goldschmidt & Shofer, 1992), com alguns núcleos evidenciando vacúolos (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005), e outros, hiperchromatismo nuclear (Gross *et al.*, 2005).

A avaliação do índice mitótico é muito variável (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005), e este parâmetro, juntamente com a morfologia nuclear observadas, nem sempre estão correlacionados com a quantidade de colagénio que é produzido no estroma (Gross *et al.*, 2005). De acordo com Goldschmidt e Shofer (1992), os tumores menos diferenciados apresentam células multinucleadas e células atípicas com núcleos gigantes, e as mitoses

pleomórficas são frequentes. O índice de proliferação celular na porção central das massas pode ser semelhante ao da periferia das mesmas (Gross *et al.*, 2005).

O estroma é formado maioritariamente por colagénio maduro (Gross *et al.*, 2005), e a sua quantidade é variável, podendo surgir em pouca ou muita quantidade, como no caso dos tumores mais diferenciados (Goldschmidt & Shofer, 1992). Também pode estar presente a mucina e a metaplasia condróide (Figura 6) ou óssea (Figura 7) (Gross *et al.*, 2005).

As células gigantes multinucleadas podem estar presentes (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005) e em número variável (Gross *et al.*, 2005). Estas células podem ser reactivas ou neoplásicas, e estão directamente correlacionadas com o grau histopatológico, surgindo em tumores fenotipicamente indiferenciados. Este facto permite a sua correlação com o prognóstico em medicina humana (Couto *et al.*, 2002).

Os macrófagos podem estar presentes em fibrossarcomas no local de injeção, tipicamente contendo material adjuvante das vacinas fagocitado (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005).

A vascularização é proeminente na periferia destes tumores. As massas de maiores dimensões podem apresentar cavitação central, a qual pode resultar da paniculite necrosante associada ao local de vacinação (no caso de fibrossarcoma no local de injeção) ou devido à deficiente vascularização no centro da massa (Couto *et al.*, 2002).

A reacção inflamatória pode estar presente e compreende agregados foliculares de linfócitos (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005) e alguns plasmócitos, geralmente na periferia (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005) (Figura 8) e com grande predominância dos linfócitos T (Gross *et al.*, 2005). Embora considerados exclusivos dos SAV (Goldschmidt & Shofer, 1992), estes infiltrados linfoplasmocitários aparecem de forma ligeira a moderada na periferia dos fibrossarcomas, mesmo naqueles que não estão associados a injeção (Gross *et al.*, 2005) (Figura 9).

Outras características secundárias que podem estar presentes incluem a ulceração, hemorragia e necrose, esta última associada predominantemente a infiltrados por neutrófilos (Gross *et al.*, 2005).

Alguns autores consideram a existência de variantes deste tumor, de acordo com as características histológicas presenciadas, incluindo os fibrossarcomas miofibroblástico, papilar (Gross *et al.*, 2005) e queloidal (Mikaelian & Gross, 2002).

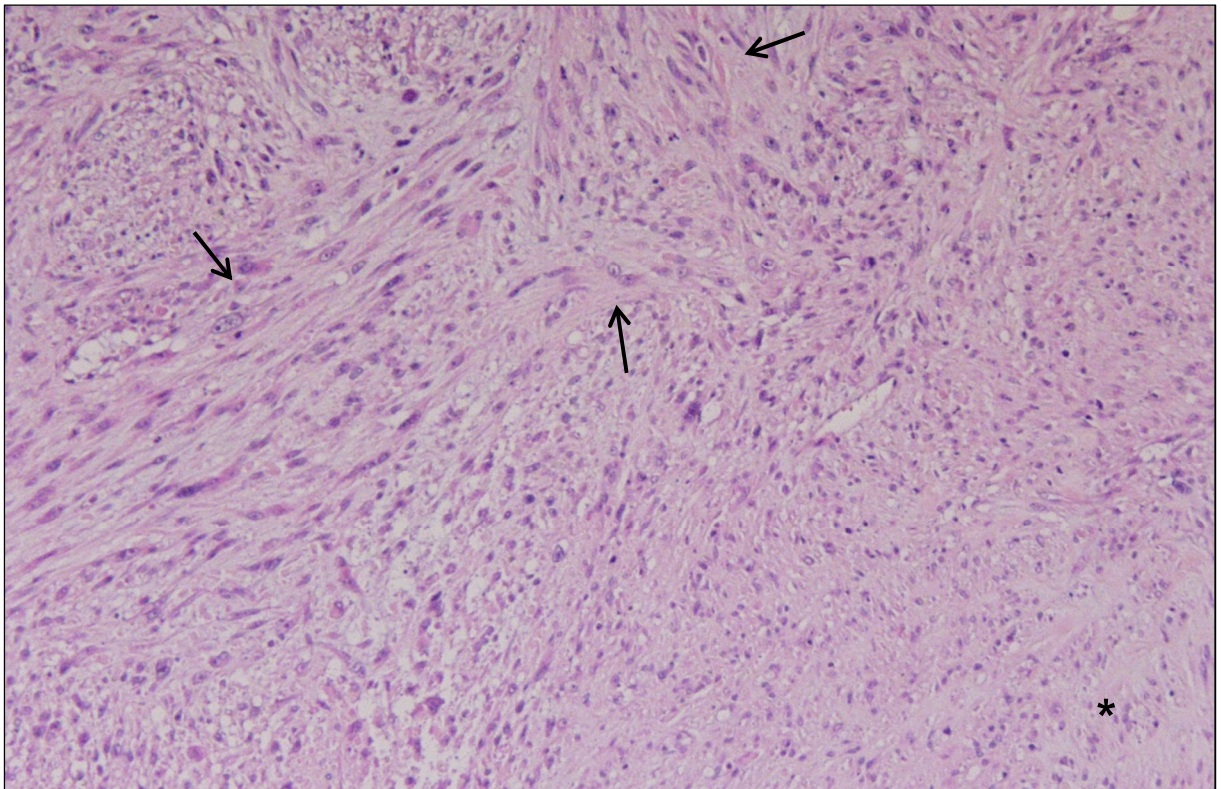


Figura 5 – Imagem microscópica correspondente a fibrossarcoma subcutâneo abdominal. As células neoplásicas organizam-se em feixes de várias direcções (setas). Existe uma zona de necrose central (*) (H&E, x40).

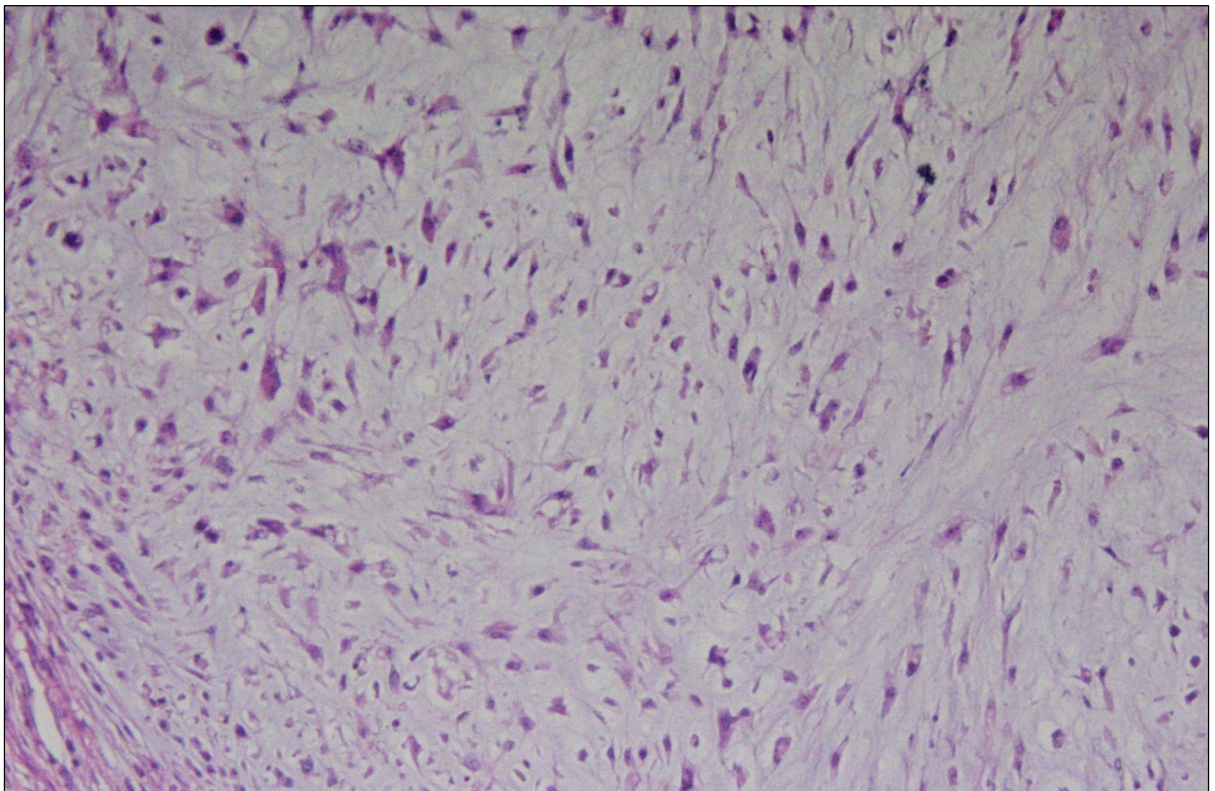


Figura 6 – Imagem microscópica correspondente a fibrossarcoma subcutâneo abdominal. Neste corte é visível a presença de uma matriz do tipo cartilágineo (H&E, x100).

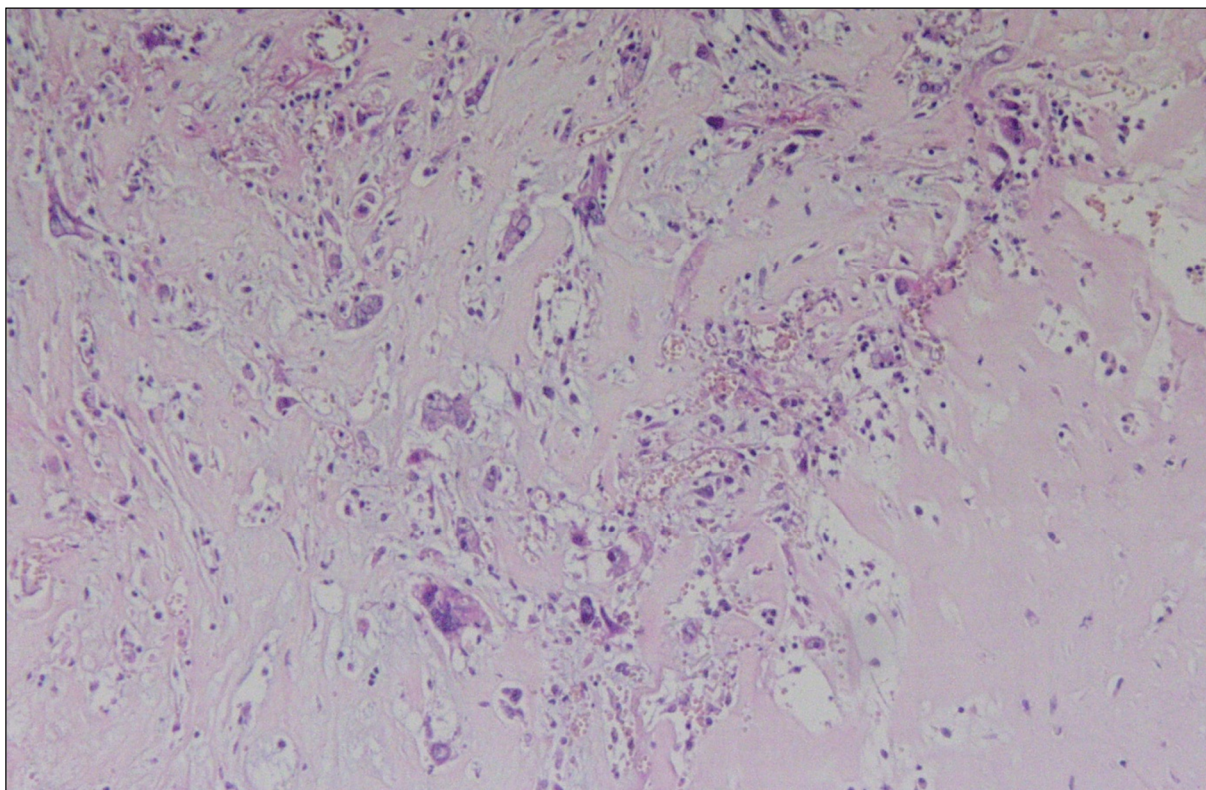


Figura 7 - Imagem microscópica correspondente a fibrossarcoma subcutâneo interescapular. *Neste corte é visível matriz do tipo ósseo (H&E, x100).*

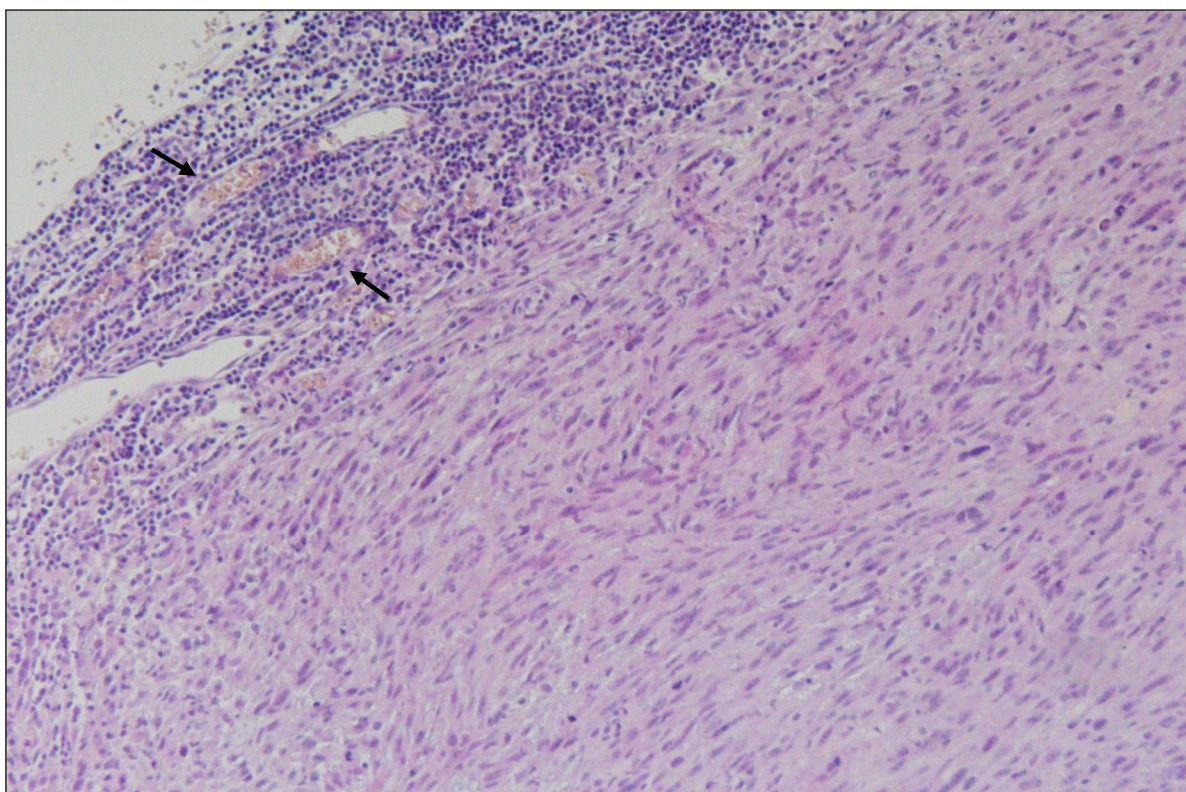


Figura 8 - Imagem microscópica correspondente a fibrossarcoma subcutâneo interescapular. *Está presente infiltrado linfoplasmocitário perivascular na periferia do tumor. Os vasos sanguíneos (setas) são pouco visíveis (H&E, x100).*

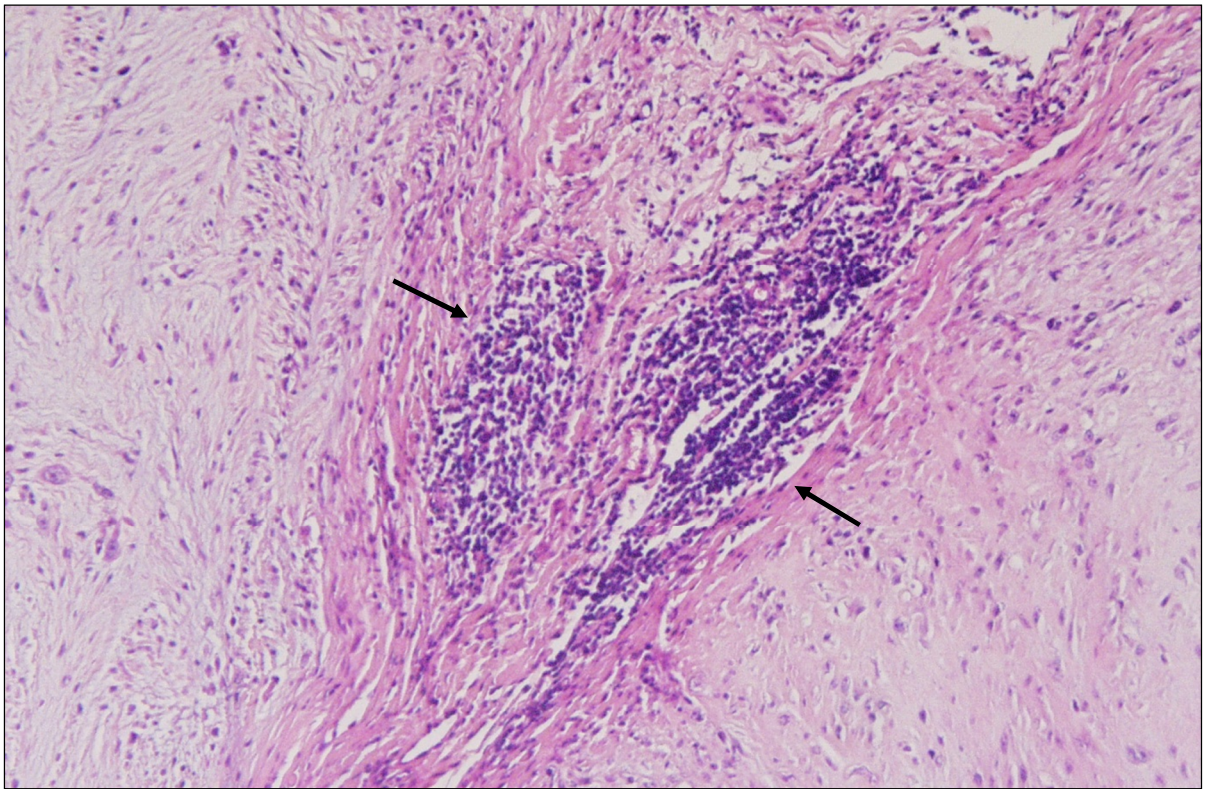


Figura 9 – Imagem microscópica correspondente a um fibrossarcoma subcutâneo abdominal. As células neoplásicas organizam-se em feixes de várias direcções. Está presente infiltrado linfoplasmocitário (setas) na periferia de um lóbulo do tumor.

5.2.2.1. Grau de malignidade e análise das margens cirúrgicas

A caracterização histológica de uma amostra considerável da massa excisada permite a classificação do sarcoma dos tecidos moles relativamente ao seu grau de malignidade (Tabela 1). O esquema actualmente utilizado para classificar o grau de malignidade dos sarcomas dos tecidos moles felinos e caninos é baseado no esquema original criado pela *World Health Organization* para medicina humana (Romanelli, Marconato, Olivero, Massari & Zini, 2008). Os parâmetros avaliados envolvem a diferenciação das células neoplásicas, o índice mitótico (número de figuras mitóticas por dez campos microscópicos de ampliação x400) e a ausência ou a extensão de necrose (Liptak & Forrest, 2007; Romanelli *et al.*, 2008). A soma das pontuações atribuídas a cada um destes factores permite obter o grau de malignidade do tumor analisado (Liptak & Forrest, 2007). De acordo com McEntee (2010), os SLI são considerados mais agressivos relativamente aos sarcomas subcutâneos que se desenvolvem noutros locais anatómicos.

As margens cirúrgicas também são avaliadas em termos da presença ou ausência de células neoplásicas. As margens podem ser consideradas completas/amplas (1 a 3 cm de tecido normal em redor do tumor), marginais (presença de células tumorais até 1 cm do tumor) ou incompletas (células tumorais presentes nas margens) (Romanelli *et al.*, 2008). Em medicina humana este procedimento é utilizado para obter um prognóstico relativamente

à possibilidade de metastização e ao tempo de sobrevida, embora o seu uso para este fim nos gatos careça de mais estudos que comprovem esta associação (Romanelli *et al.*, 2008).

Tabela 1 – Parâmetros avaliados na análise histopatológica dos sarcomas e pontuação para atribuição do grau de malignidade (Liptak & Forrest, 2007).

Grau de malignidade dos sarcomas dos tecidos moles caninos			
Pontuação	Diferenciação	Mitoses em 10 campos de ampliação de 400x	Necrose
1	Assemelha-se ao tecido mesenquimatoso adulto normal	0-9	Ausente
2	Fenótipo histológico específico	10-19	<50% de necrose na área total da amostra
3	Pouco diferenciado	>20	>50% de necrose na área total da amostra
Grau I – pontuação acumulada de 3 ou 4; Grau II – pontuação acumulada de 5 a 6; Grau III – pontuação acumulada ≥7.			

5.2.2.2. Diagnóstico diferencial

Embora o diagnóstico do fibrossarcoma não seja difícil, por vezes pode ser necessário distingui-lo de outros tumores, tais como o hemangiopericitoma (Goldschmidt & Hendrick, 2002), leiomiossarcoma, tumor das bainhas nervosas periféricas (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005), sarcoma histiocítico, fasciitis nodular, dermatofibroma e carcinoma de células fusiformes (Gross *et al.*, 2005). A visualização de vários campos microscópicos deve ser realizada cuidadosamente, de modo a encontrar áreas características que os identifiquem (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Relativamente ao sarcoma histiocítico, a diferenciação através de microscópio óptico pode tornar-se difícil, podendo ser necessário realizar a técnica adequada de imunohistoquímica (Gross *et al.*, 2005).

Já o tumor das bainhas nervosas periféricas, apresenta células neuronais mais finas, organizadas em fascículos mais curtos, entrelaçados (Goldschmidt & Hendrick, 2002) em paliçada ou em espiral (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005). Os núcleos são alongados, torcidos e sinuosos, sugestivos de origem neural (Gross *et al.*, 2005). As células neoplásicas evidenciam uma membrana basal visível ao microscópio electrónico (Gross *et al.*, 2005) e a quantidade de estroma de colagénio é menor (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A fasciitis nodular surge com uma estrutura muito vascularizada, podendo ocorrer extravasamento eritrocitário (Gross *et al.*, 2005).

O dermatofibroma pode ser confundido com o fibrossarcoma de baixo grau de malignidade, embora apresente fibrócitos organizados em rede, com actividade mitótica mínima e presença de aglomerados espessos de colagénio (Gross *et al.*, 2005).

O carcinoma das células escamosas fusiformes pode ser diferenciado pela contiguidade que apresenta com a epiderme e por poder conter focos de queratinização, mas também pode ser necessário recorrer às técnicas de imunohistoquímica (Gross *et al.*, 2005).

Quanto ao leiomiossarcoma, este tumor apresenta diferenças estruturais relativamente ao fibrossarcoma, tais como a presença de células contendo citoplasma mais eosinofílico, abundante (Goldschmidt & Hendrick, 2002) e por vezes com aspecto vesiculoso (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005) na zona perinuclear (Gross *et al.*, 2005). Os núcleos são mais arredondados (Goldschmidt & Hendrick, 2002) ou ovais (Gross *et al.*, 2005) e é visível a cromatina nuclear reticular (Gross *et al.*, 2005). O estroma de colagénio é menos abundante (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Gross *et al.*, 2005). A imunohistoquímica pode ser útil (Gross *et al.*, 2005).

Por fim, o hemangiopericitoma pode apresentar células finas a mais espessadas, de forma fusiforme a piriforme, organizadas em fascículos entrelaçados, e separadas entre quantidades variáveis de estroma de colagénio (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Deve procurar-se a característica típica deste tumor, que consiste na presença de aglomerados espiralados perivasculares de células fusiformes, que embora possa estar presente noutros sarcomas, é geralmente dominante no hemangiopericitoma (Goldschmidt & Hendrick, 2002). A Tabela 2 enumera sucintamente os aspectos acima referidos.

Tabela 2 – Neoplasias cujo diagnóstico diferencial relativamente ao fibrossarcoma é mais comum.

Neoplasia	Diferenças ao microscópio óptico ou metodologia a aplicar
Hemangiopericitoma	Células finas a espessadas, de forma fusiforme a piriforme, organizadas em fascículos entrelaçados. Estroma com quantidade variável de colagénio. A presença de aglomerados espiralados perivasculares de células fusiformes é típica.
Sarcoma histiocítico	Diferenciação pode ser difícil através da visualização ao microscópio óptico. Necessita de análise imunohistoquímica.
Tumor das bainhas nervosas periféricas	Células neuronais mais finas, organizadas em fascículos curtos entrelaçados, em paliçada ou em espiral. Núcleos alongados, torcidos e sinuosos são sugestivos de origem neural. Estroma de colagénio menos pronunciado.
Fasciitis nodular	Muito vascularizada, podendo ocorrer extravasamento de eritrócitos.
Dermatofibroma	Pode assemelhar-se ao fibrossarcoma de baixo grau de malignidade, mas apresenta fibrócitos organizados em rede, actividade mitótica mínima e “aprisionamento” de aglomerados espessos de colagénio.
Carcinoma das células escamosas fusiformes	O carcinoma revela contiguidade com a epiderme e pode conter focos de queratinização. Pode ser necessário diferenciação através de imunohistoquímica.
Leiomiossarcoma	As células apresentam citoplasma abundante com vacúolos perinucleares e cromatina nuclear reticular. Os núcleos são ovais ou arredondados. Estroma com quantidade mínima ou sem colagénio.

5.2.2.3. Imunohistoquímica

O diagnóstico microscópico do fibrossarcoma pode tornar-se dúbio, sobretudo quando o tumor é constituído por células anaplásicas. O conhecimento da constituição microscópica das neoplasias incluídas no diagnóstico diferencial do fibrossarcoma é de extrema importância e, em alguns casos, a imunohistoquímica permite essa distinção (Tabela 3) (Gross *et al.*, 2005).

Os fibrossarcomas expressam, em comum com os outros tumores de origem mesenquimatosa, o marcador vimentina. O seu diagnóstico imunohistoquímico realiza-se por exclusão das outras neoplasias, que também expressam a vimentina, assim como outros marcadores específicos (Gross *et al.*, 2005; Madewell *et al.*, 2001).

Se a sua origem for miofibroblástica, o tumor expressará a vimentina, a α -actina do músculo liso e, raramente a desmina.

Os sarcomas histiocíticos expressam os marcadores de leucócitos CD45, CD18, CD1, CD11c e MHC II.

Os leiomiossarcomas são positivos à vimentina e ao marcador actina- α do músculo liso, razão pela qual na sua diferenciação do fibrossarcoma miofibroblástico, a imunohistoquímica pode não ser suficiente, dada a possível origem miofibroblástica do fibrossarcoma.

Alguns tumores das bainhas nervosas periféricas expressam a vimentina juntamente com os marcadores S100 e a proteína acídica fibrilar das células gliais. Acresce que, as membranas basais são positivas à laminina e ao colagénio IV.

A diferenciação entre o fibrossarcoma e o carcinoma das células escamosas fusiformes é importante no caso dos fibrossarcomas dérmicos nos gatos e realiza-se através da marcação dos respectivos filamentos intermediários, que são positivos à vimentina no primeiro caso ou positivos à citoqueratina no segundo (Gross *et al.*, 2005).

Os fibrossarcomas miofibroblásticos podem ser diferenciados dos hemangiopericitomas, pois os últimos não expressam desmina, nem α -actina do músculo liso (Gross *et al.*, 2005).

As células gigantes multinucleadas podem ser reactivas quando expressam os marcadores de leucócitos CD18 (Couto *et al.*, 2002; Gross *et al.*, 2005) e CD45 (Gross *et al.*, 2005), contrariamente às de origem neoplásica que, além disso, podem expressar o Ki-67 (Couto *et al.*, 2002), um marcador nuclear indicativo de proliferação celular (Gerdes, Schwab, Lemke & Stein, 1983).

Tabela 3 – Diagnóstico diferencial do fibrossarcoma através da técnica de imunohistoquímica.

Neoplasia	Marcadores
Fibrossarcoma	Expressa apenas a vimentina.
Fibrossarcoma miofibroblástico	Vimentina, actina- α do músculo liso, raramente a desmina.
Sarcoma histiocítico	Marcadores de leucócitos CD1, CD11c, CD18, CD45 e o MHC II.
Leiomiossarcoma	Vimentina, actina- α do músculo liso.
Tumor das bainhas nervosas periféricas	Vimentina, S100, proteína acídica fibrilar das células gliais, laminina e colagénio IV.
Carcinoma das células escamosas	Citoqueratina.
Hemangiopericitoma	Diferenciação do fibrossarcoma miofibroblástico pela ausência de expressão dos marcadores actina- α do músculo liso e desmina.
Sarcoma histiocítico ou das células gigantes	Marcadores de leucócitos CD18, CD45 e ki-67.

6. Tratamento

A medição macroscópica da massa subestima a verdadeira dimensão da extensão tumoral, mas a TC e a RM demonstraram-se fiáveis. Estas técnicas devem ser realizadas antes da biópsia, de modo a obter a dimensão correcta da massa e dos tecidos envolvidos pela mesma, o que por sua vez, permite determinar a dimensão apropriada das margens cirúrgicas (Hirschberger & Huttinger, 2010).

Relativamente ao SLI, a *Vaccine Associated Feline Sarcoma Task Force* (2006), defende que uma massa deve ser considerada maligna até prova em contrário. Deste modo, a lesão deve ser avaliada e tratada agressivamente, se reúne um dos seguintes critérios: persiste por tempo superior a 3 meses após a injeção, tem dimensão superior a 2 cm de diâmetro e se apresenta crescimento contínuo 1 mês após a injeção.

Na resolução dos fibrossarcomas está indicada a excisão cirúrgica com margens amplas (Straw, 2005). No entanto, o maneio de fibrossarcomas dos tecidos moles, pode ser difícil obter margens satisfatórias durante a excisão da massa. Segundo Tobias (2010), devem incluir-se margens para além dos 3 cm, o que pode implicar a remoção dos processos espinhosos e músculo adjacente.

É importante executar uma excisão completa na primeira cirurgia, de modo a evitar a ocorrência de recidiva, o que não se revela um objectivo fácil, dada a grande capacidade de invasão destes tumores. De acordo com Straw (2005), os melhores resultados são obtidos com uma primeira ressecção completa; a capacidade de controlo do tumor diminui quando o animal é sujeito a mais de uma cirurgia conservativa.

O controlo cirúrgico é mais fácil no caso do tumor se encontrar localizado nos membros, dado que se pode realizar a amputação do membro afectado (Straw, 2005). Pode realizar-se a excisão conservativa, embora a probabilidade de recidiva seja elevada (Straw, 2005; Dillon, Mauldin & Baer, 2005; Kobayashi, Hauck, Dodge, Page, Price, Williams, Hardie, Mathews & Thrall, 2001), e portanto, este procedimento está desaconselhado. Segundo Maugeri e Leonardi (2007), a escapulectomia total realizada em 3 gatos como tratamento de fibrossarcoma interescapular obteve resultados satisfatórios. Um mês após a realização desta cirurgia, todos os pacientes se encontravam saudáveis, tendo melhorado a funcionalidade do membro, tanto em estação como em marcha. Não ocorreram déficits neurológicos relacionados com a possível lesão intra-cirúrgica do plexo braquial. Deste modo, esta técnica pode ser uma alternativa à realização da amputação ou da artrodese de articulações, pois permite manter o membro e apresenta um resultado estético satisfatório do ponto de vista do proprietário (Maugeri & Leonardi, 2007).

As fracturas patológicas devem ser estabilizadas pela técnica de fixação mais adequada, e deve ser realizado o correcto maneio da dor do paciente (Straw, 2005).

No caso do fibrossarcoma no dígito, a amputação do dígito afectado é suficiente para um controlo do tumor (Straw, 2005).

O maneio deste tumor ao nível do esqueleto axial é falível, devido à sua localização, resultando numa excisão incompleta (Liptak, 2010). Os tumores presentes em estruturas como a mandíbula ou maxila implicam a realização de mandibulectomia ou maxilectomia, respectivamente, que podem ser parciais ou totais (Hedlund & Fossum, 2007). Mesmo localizados noutras estruturas orais, estes procedimentos podem ser necessários de forma a obter as margens mínimas (Taney & Smith, 2010).

No caso do fibrossarcoma auricular, deve ser considerada a ablação total do pavilhão auricular, e, por vezes, até do canal auditivo (Fossum, 2007). Dada a excisão ampla, de modo a obter margens cirúrgicas abrangentes, a realização de enxertos ou flaps de pele pode tornar-se necessária (Fossum, 2007).

A remoção cirúrgica é o tratamento de eleição para qualquer neoplasia intestinal; no entanto, na maioria dos casos, os tumores apresentam-se num estadio avançado, o que impede a sua ressecção completa (Hedlund & Fossum, 2007). A extensão da lesão deve ser avaliada cuidadosamente, dado que a anastomose do tecido intestinal saudável com tecido contendo tumor, provocará a deiscência da sutura (Hedlund & Fossum, 2007).

O fibrossarcoma ocular implica a enucleação do globo ocular e a remoção da maior porção de nervo óptico permitido, de modo a evitar a rápida invasão tumoral desta estrutura e do quiasma óptico (Straw, 2005). O mesmo procedimento é recomendado para os globos oculares ptísicos, cegos, que sofreram traumatismo severo ou apresentam inflamação crónica (Straw, 2005). De acordo com Waters e Barnett (2004), a neoplasia envolvendo a terceira pálpebra é a única afecção que pressupõe a excisão apenas desta estrutura, dado que a sua ausência pode comprometer a funcionalidade da córnea. Os tumores localizados nesta estrutura podem ser removidos se estiverem bem-circunscritos; a excisão de toda a terceira pálpebra é necessária em raras ocasiões (Waters & Barnett, 2004). No entanto, deve relembrar-se que o fibrossarcoma é uma neoplasia invasiva, pelo que a sua excisão pode ser incompleta.

No fibrossarcoma induzido por VSF, está referida a associação de quimioterapia com radioterapia, embora a recidiva e a progressão da doença prevaleçam (Straw, 2005).

6.1. Considerações acerca da cirurgia do fibrossarcoma

Vários estudos foram realizados com o objectivo de encontrar os melhores tratamentos ou associações terapêuticas para esta doença. Foi considerado o tratamento recorrendo à excisão cirúrgica, mas também a associação deste procedimento com radioterapia, quimioterapia e imunoterapia.

Embora as dimensões das margens possam ser um factor importante na recidiva (Bregazzi *et al.*, 2001), já o TS não variou entre os casos de excisões completas e incompletas (Dillon *et al.*, 2005). De acordo com Cohen *et al.* (2000), a realização de uma cirurgia conservativa associada a radioterapia pós-cirúrgica não determina maiores taxas de recidiva, o que pode

sugerir que uma excisão agressiva não seja determinante, quando se associam estes dois tratamentos.

Segundo Kobayashi *et al.* (2001), a evidência histopatológica de células malignas nas margens cirúrgicas associada à recidiva, poderia sugerir que uma terapêutica inicial mais agressiva deveria ter sido executada. Deste modo, poderia ser necessário considerar a realização de excisões mais extensas, a aplicação de campos de irradiação mais amplos ou de uma dose de irradiação mais elevada, a adição de quimioterapia ou uma combinação dos factores enumerados. No entanto, este autor presenciou uma taxa de 42% de recidiva nos casos de excisão cirúrgica completa (Kobayashi *et al.*, 2001). Deste modo, o facto de as margens serem consideradas limpas, não é indicativo da ausência de recidiva (Kobayashi *et al.*, 2001; Romanelli *et al.*, 2008). Este fenómeno pode ocorrer porque que nem toda a amostra enviada para análise histopatológica é observada microscopicamente, devido a constrangimentos temporais e laborais, pelo que há sempre a possibilidade de estas células não serem detectadas (Kobayashi *et al.*, 2001). Deste modo, um maior rigor na análise das margens cirúrgicas permitiria identificar os gatos que beneficiariam de um tratamento pós-cirúrgico adicional (Kobayashi *et al.*, 2001).

6.2. Tratamentos complementares da cirurgia

6.2.1. Radioterapia

A realização de cirurgia associada a radioterapia revelou resultados positivos relativamente à execução da cirurgia isoladamente, aumentando o ILD e o TS dos gatos estudados. Esta associação terapêutica revelou-se mais eficaz no controlo dos SAV, onde foi analisada (Bregazzi *et al.*, 2001; Kobayashi *et al.*, 2001; Cohen *et al.*, 2000).

A aplicação de radioterapia pré-operatória revelou melhores resultados relativamente ao tempo de controlo do tumor (Bregazzi *et al.*, 2001). A radioterapia pós-operatória revelou melhores resultados quando aplicada logo após a cirurgia (imediatamente ou até 2 dias após a cirurgia) e se administrada diariamente em pequenas fracções de radiação, quando comparada à aplicação de maiores doses em dias alternados (Cohen *et al.*, 2000).

Segundo Straw (2005), não existem estudos adequados que relatem a eficácia da associação cirúrgica à radioterapia, quando aplicadas aos sarcomas de causa desconhecida.

6.2.2. Agentes quimioterapêuticos

6.2.2.1. Doxorrubicina

A doxorrubicina (DOX) demonstrou resultados positivos *in vitro* quando aplicada em culturas celulares de fibrossarcoma (Williams, Banerji, Klausner, Kapur & Kanjilal, 2000). No entanto,

a complementação da cirurgia com este agente quimioterapêutico não se revelou benéfica no aumento do ILD do animal (Cohen *et al.*, 2000; Bregazzi *et al.*, 2001). Martano e outros (2005) compararam a eficácia desta associação terapêutica cirurgia relativamente à cirurgia isoladamente, e os valores do ILD e do TS obtidos, assim como a ocorrência de metástases, apresentaram-se pouco divergentes entre os dois grupos analisados, não evidenciando diferenças entre os dois tratamentos (Martano *et al.*, 2005).

Recentemente, Cerruti, Martano, Morello, Buracco e Cascio (2010) determinaram a causa da falha de eficácia deste agente no tratamento dos SLI. O modo de acção da DOX compreende a inibição dos proteossomas celulares, da qual resulta a apoptose das células de rápida proliferação. Através da comparação do nível de expressão dos proteossomas dos SLI, entre gatos que receberam terapêutica adjuvante de DOX e gatos que não foram sujeitos a esta associação terapêutica, foi constatado que a expressão destes constituintes celulares não foi afectada em nenhum dos grupos. Deste modo, este achado pode explicar a baixa eficácia da terapêutica com DOX nos SLI, e proporcionar a base lógica para o desenvolvimento de outros protocolos terapêuticos, direccionados para a inibição dos proteossomas das neoplasias que não respondem eficazmente à DOX (Cerruti *et al.*, 2010).

6.2.2.2. Carboplatina associada a radioterapia pré-operatória e cirurgia

Admite-se que os complexos de carboplatina com irradiação promovem a sensibilização à radiação (Kobayashi *et al.*, 2001), pelo que a administração de carboplatina associada à irradiação pré-operatória pode ser vantajosa. No estudo de Kobayashi e outros (2001), 19 gatos com fibrossarcoma associado a vacinas foram sujeitos à administração endovenosa (EV) de carboplatina, associada à radioterapia pré-operatória. No termo do estudo, 10 gatos encontravam-se vivos e sem ocorrência de recidiva, tendo sido obtido um TS mediano de 1284 dias (alcance de 931–1672 dias).

No mesmo estudo, esta substância foi ainda administrada como agente único em 16 gatos (via EV, 150-250 mg/m²). A remissão parcial do tumor ocorreu em 6 animais, facto que permite sugerir a actividade da carboplatina agente nos SAV (Kobayashi *et al.*, 2001).

6.2.2.3. Ifosfamida

A eficácia da ifosfamida como complemento da cirurgia foi testada em 27 gatos com SAV recorrentes, e que exibiam metástases ou massas não removíveis cirurgicamente (Rassnick *et al.*, 2005). A dose a administrar foi de 900mg/m², via EV, durante 30 minutos. De modo a promover a diurese e a prevenir a toxicose urotelial, foi adicionada solução salina (NaCl 0,9%) e solução de mesna. No final deste ensaio clínico, em 41% dos gatos ocorreu a diminuição mensurável do tumor, tendo ocorrido a remissão completa de um mixofibrossarcoma. O ILD foi maior no grupo de gatos sujeitos a excisão prévia (ILD

mediano de 184 dias, alcance de 16–777 dias), quando comparado com o grupo de gatos que nunca tinham realizado cirurgia (ILD mediano de 39 dias, alcance de 1–44 dias).

Deste modo, a ifosfamida poderá ser útil em gatos com sarcomas macroscópicos, como adjuvante em tumores localizados microscópicos, metástases sistémicas ou nos três casos simultaneamente. Os vários efeitos adversos que surgiram neste estudo foram vários, nomeadamente: neutropénia (o mais frequente), trombocitopénia, anorexia, vômito, diarreia, disúria e hematúria. A existência destes sinais implicou a redução da dose administrada, com melhoria consequente dos mesmos (Rassnick *et al.*, 2005).

6.2.2.4. Terapêutica metronómica com ciclofosfamida e piroxicam

Esta modalidade terapêutica consiste na administração contínua *per os* (PO) de uma dose baixa de ciclofosfamida e uma dose pré-estabelecida de piroxicam. Estas substâncias suprimem a angiogénese tumoral, revertem a imunossupressão e diminuem a quantidade de células T reguladoras (Elmslie, Glawe & Dow, 2007).

Esta estratégia tem como base a evidência de que as células endoteliais, responsáveis pela angiogénese tumoral, são mais sensíveis à exposição contínua de doses baixas de fármacos quimioterapêuticos. Além disso, estas células não sofrem mutações genéticas frequentes, ao contrário das células tumorais, que, dado o número de mutações sofridas, desenvolvem tipicamente uma resistência rápida às substâncias quimioterapêuticas. Esta modalidade inibe a mobilização das células endoteliais progenitoras e estimula a trombospodina-1. As células endoteliais têm origem na medula óssea e posteriormente invadem o tecido tumoral, permitindo a angiogénese do mesmo, e a trombospodina-1 é um potente inibidor da angiogénese. Deste modo, a administração contínua da ciclofosfamida inibe eficazmente este processo.

A administração da ciclofosfamida em dose baixa pode potenciar a imunidade antitumoral, favorecendo a resposta das células T CD8⁺ aos antígenos tumorais. Este efeito pode ser mediado em parte pela depleção das células T reguladoras, cuja função é suprimir a acção das células T efectoras (CD4⁺ e CD1) e das células apresentadoras de antígenos. Quanto ao piroxicam, este é um inibidor não selectivo, que actua nas ciclooxigenases-2 (COX-2). Estas moléculas podem encontrar-se sobre-expressas pelas células tumorais ou estromais, permitindo a formação de factores angiogénicos (VEGF, o TGF- β e o *basic fibroblast growth factor*) e de células T reguladoras. Dado que os dois fármacos possuem as mesmas propriedades biológicas, foi então sugerido que a sua administração combinada poderia potenciar essa acção.

Um dos métodos necessários à confirmação da actuação desta terapêutica é a medição sérica das células endoteliais progenitoras, sendo possível efectuar-la nos cães (Elmslie *et al.*, 2007).

Este tratamento foi aplicado a 30 cães com sarcomas de tecido mole removidos incompletamente, aos quais foram administrados diariamente 10 mg/m² de ciclofosfamida e 0,3mg/kg de piroxicam, aumentando o intervalo das tomas para QOD se os sinais secundários surgissem (Elmslie *et al.*, 2007). Durante o período de tratamento de cada cão, estes animais foram avaliados a cada 3 meses. O ILD dos animais tratados com a terapêutica metronômica foi significativamente maior ($P < 0,0001$), tanto nos sarcomas torácicos como nos sarcomas das extremidades. Assim, esta terapêutica revela-se benéfica, considerando que a re-excisão dos sarcomas nem sempre é possível e que a radioterapia é um tratamento que nem sempre está disponível (Elmslie *et al.*, 2007).

Bulman-Fleming, Turner e Rosenberg (2009) estudaram quais os efeitos secundários que surgem devido à administração diária e prolongada de piroxicam em gatos, como tratamento isolado ou associado, tendo considerado diversas neoplasias, como o fibrossarcoma. Os seus efeitos secundários revelaram-se moderados e transitórios. A ocorrência de vômito aumentou durante o primeiro mês da sua administração, no entanto, este fenómeno foi mais frequente em gatos sujeitos a quimioterapia, como a ciclofosfamida. O piroxicam não revelou evidência de associação a alterações hematológicas, renais ou hepáticas.

Na maioria dos gatos estudados, foi administrada a dose de 1mg/gato, pelo que as doses obtidas variaram entre os 0,13-0,41 mg/kg. O estudo concluiu que a administração do piroxicam pode ser bem tolerada nesta espécie, quando administrado nas doses convencionais, diariamente e a longo prazo (Bulman-Fleming *et al.*, 2009).

6.2.2.5. Outros agentes quimioterapêuticos

Estudos *in vitro* revelaram resultados significativamente positivos na sensibilidade de linhas celulares de sarcoma felino a agentes quimioterapêuticos, como a mitoxantrona (Williams *et al.*, 2000), a vincristina e o paclitaxel (Banerji, Li, Klausner, Kapur & Kanjilal, 2001). No entanto, ensaios clínicos *in vivo* são necessários para comprovar a sua eficácia nos felinos (Williams *et al.*, 2000; Banerji *et al.*, 2001).

6.2.3. Imunoterapia

6.2.3.1. Interferão- ω felino recombinante

Hampel *et al.* (2007), testaram a eficácia do interferão- ω felino recombinante (rFeIFN- ω) (Virbagen® Omega, Virbac), como adjuvante da cirurgia dos fibrossarcomas felinos.

Este tratamento consistiu na administração de 12 injeções de 1×10^6 U/kg de rFeIFN- ω , durante 5 semanas (Tabela 4). O rFeIFN- ω foi administrado intratumoralmente (1.^a à 4.^a injeção), tendo-se realizado em seguida a excisão cirúrgica. As restantes injeções (5.^a à 12.^a injeção) foram administradas subcutaneamente no local da excisão cirúrgica do tumor. Na 1.^a semana de tratamento, os gatos foram sujeitos a 1 injeção intratumoral diária

durante 3 dias consecutivos. Na 2.^a semana, foi novamente administrada 1 injeção diária durante 3 dias consecutivos; a 4.^a injeção intratumoralmente, a 5.^a e a 6.^a injeções, subcutaneamente. Nas 3 semanas seguintes, foram administradas 2 injeções de rFeIFN- ω por semana (Hampel *et al.*, 2007).

A excisão cirúrgica incluiu uma margem cirúrgica de 3 cm, calculadas a partir do limite palpável do tumor (Hampel *et al.*, 2007).

Neste estudo, ocorreu recidiva em 9/20 (45%) dos casos, e 1 metastização pulmonar, mas os restantes 50% apresentaram-se livres de doença ao dia 360. Os principais efeitos adversos incluíram neutropénia, eosinofilia, aumento da AST e da bilirrubina, letargia, perda de peso, anorexia (também pode ser derivada do stress da consulta) e alterações séricas electrolíticas (aumento da creatinina, diminuição do sódio e fósforo e, aumento e diminuição do potássio). Estes sinais foram sobretudo ligeiros a moderados, e auto-limitantes (Hampel *et al.*, 2007). O rFeIFN- ω foi considerado eficaz e seguro como adjuvante na terapêutica do fibrossarcoma (Hampel *et al.*, 2007).

Neste estudo, foi ainda realizada a cirometria de fluxo de 5 culturas celulares de fibrossarcoma, previamente incubados com o rFeIFN- ω e o interferão- γ (IFN- γ). O primeiro revelou a capacidade de aumentar a expressão das moléculas MHC I no fibrossarcoma, e o IFN- γ aumentou a expressão das moléculas MHC I e MHC II, promovendo a destruição das células tumorais pelo sistema imunitário do animal (Hampel *et al.*, 2007).

Tabela 4 – Protocolo de tratamento do fibrossarcoma felino com o rFeIFN- ω .

	Semana 1*			Semana 2*			Semana 3		Semana 4		Semana 5	
Injeções	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a **	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a	9 ^a	10 ^a	11 ^a	12 ^a
Local de administração	IT	IT	IT	IT	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC	SC

Legenda: *administrações em 3 dias consecutivos; **administração seguida de cirurgia; IT – intratumoral; SC – subcutânea.

6.2.3.2. Interleucina 2 em vírus canarypox recombinantes

Outro tratamento imunoterapêutico que obteve resultados promissores nesta doença foi a administração intratumoral de dois vírus canarypox recombinantes, o ALVAC e o NYVAC. Estes vírus canarypox expressam, respectivamente, as IL2 felina e humana (Jourdiér *et al.*, 2003).

Jourdiér e outros (2003) testaram a eficácia desta terapêutica na prevenção das recidivas do fibrossarcoma felino, dispondo de um total de 54 gatos, divididos em três grupos: um grupo-controlo (gatos sujeitos a excisão cirúrgica do tumor) e dois grupos experimentais, um sujeito à administração do ALVAC, e o outro, do NYVAC, após a excisão cirúrgica.

A imunoterapia com poxvírus consistiu na administração subcutânea de 5×10^6 DICC₅₀ de ALVAC-IL2 felina e de $5 \times 10^{6,7}$ PFU de NYVAC-IL2 humana. Os produtos foram injectados

durante a 1.^a semana, nos dias 1 e 5. Nas semanas 2, 3, 4, 6 e 8, estes agentes foram administrados semanalmente, no 1.^o dia da semana (Jourdier *et al.*, 2003).

O grupo controlo revelou uma percentagem de recidiva de 61% durante os 12 meses de *follow-up*, ao passo que este fenómeno foi presenciado em apenas 39% e 28% dos grupos que receberam a NYVAC-IL2 humana e a ALVAC-IL2 felina, respectivamente. Deste modo, os tratamentos com ambas as IL2, felina e humana, introduzidas em vírus recombinantes, revelaram-se satisfatoriamente eficazes na prevenção das recidivas do fibrossarcoma felino (Jourdier *et al.*, 2003).

6.2.3.3. Inibidores das tirosinacinasas

As tirosinacinasas são um grupo de proteínas que podem estar localizadas na membrana celular, no citoplasma ou no núcleo, e que são responsáveis pela activação de várias moléculas intermediárias de sinalização (como o STAT3). Estes mediadores promovem alterações na transcrição genética, regulando assim a sobrevivência e proliferação celular (London, 2009). As tirosinacinasas são reguladas normalmente por vários factores de crescimento, mas nas células neoplásicas encontram-se anormalmente activadas, provocando um aumento descontrolado da sobrevivência e proliferação celular. Estas disfunções estão caracterizadas em oncologia humana, e actualmente, as moléculas inibidoras das tirosinacinasas já são utilizadas como terapêutica (London, 2009).

Estudos recentes revelaram que o mesmo fenómeno ocorre nas neoplasias dos cães e gatos. Por exemplo, as linhas celulares de SAV apresentam o receptor do PDGF β , localizado na membrana celular, e cuja fosforilação é inibida pelo Gleevec[®] (*Imatinib mesylate*). Adicionalmente, este fármaco cessou o crescimento de SAV em ratos de laboratório e reverteu o efeito protector do PDGF β face à presença da DOX e da carboplatina. Actualmente, existem vários estudos acerca do tratamento a longo-prazo com este medicamento, importantes no conhecimento de vários aspectos importantes do tratamento neoplásico: quais as neoplasias em que pode ser aplicado com eficácia e qual o seu modo de acção, o estabelecimento do protocolo terapêutico, a determinação dos efeitos de toxicidade e a sua prevenção, e qual a sua utilidade como complemento de outras terapêuticas, como a radioterapia e a quimioterapia (London, 2009).

7. Prognóstico

O prognóstico de gatos com fibrossarcoma é variável de acordo com a causa, localização anatómica e complicações concomitantes (Straw, 2005). A recidiva é muito comum, podendo desenvolver-se repetidamente após a cirurgia, logo após a sua realização ou até um ano depois (Goldschmidt & Shofer, 1992). Stiglmai-Herb determinou uma taxa de recidiva de 71% e um ILD mediano de apenas 3,5 meses, no caso fibrossarcomas de tipos pleomórficos e anaplásicos (Goldschmidt & Shofer, 1992).

No caso de ter etiologia viral, o prognóstico é muito reservado, por ser rapidamente invasivo e metastizar facilmente (Hartmann, 2006; Macy, 2007; Straw, 2005).

Quando o tumor está localizado nos membros, os gatos apresentam melhor prognóstico, dado que a amputação confere uma maior probabilidade de obter margens limpas (Straw, 2005). No entanto, Goldschmidt e Shofer (1992) afirmam que os fibrossarcomas localizados na cabeça, dorso e membros, e apresentando actividade mitótica extensa, revelam uma taxa frequente de recidiva. Já os tumores bem diferenciados, localizados no pavilhão auricular e flanco não originam recidiva após a excisão cirúrgica (Goldschmidt & Shofer, 1992).

Vários autores defendem que os SLI são mais difíceis de controlar, sobretudo devido às localizações anatómicas mais comuns (Straw, 2005). Especificamente em relação ao SAV, Goldschmidt & Hendrick (2002) afirmam que a maioria dos gatos é sujeito a eutanásia após a realização de várias cirurgias, com ou sem terapia adjuvante. Suspeita-se ainda que a sua capacidade de metastização possa ser baixa inicialmente, mas aumenta com a sobrevivência prolongada do animal (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

7.1. Métodos de avaliação do prognóstico

O grau de malignidade do tumor é obtido pela análise histopatológica, sendo actualmente utilizado na avaliação do risco de recidiva e de metastização (Romanelli *et al.*, 2008). No entanto, este parâmetro é considerado subjectivo, sem critérios patológicos definidos (Romanelli *et al.*, 2008). Além do índice mitótico, da diferenciação celular e da extensão da necrose, outros aspectos morfológicos devem ser incluídos, tais como a celularidade, a gravidade da atipia nuclear, a presença de células gigantes multinucleadas e a presença de êmbolos vasculares. Outros dados clínicos, tais como a dimensão do tumor, o poder de infiltração, o local de desenvolvimento e a presença ou ausência de metástases, são considerados relevantes e devem ser fornecidos ao patologista. Os resultados obtidos por Romanelli e outros (2008) revelaram que, embora um grau histológico de malignidade elevada aumente a possibilidade de metastização, o que por sua vez conduz a uma diminuição do TS, um grau histológico baixo não descarta o desenvolvimento de recidiva ou de metástases.

Enquanto Couto *et al.* (2002) afirmam que a dimensão do tumor é um factor de prognóstico, já os resultados obtidos por Romanelli *et al.* (2008), demonstram que este aspecto não foi importante no mesmo. Segundo Dillon *et al.* (2005), a dimensão e o tipo histológico dos sarcomas não-viscerais estudados influenciaram o tempo de sobrevivência (TS), tendo sido este, mais elevado no caso dos fibrossarcomas e dos tumores das bainhas nervosas, e quando a massa tumoral não excedia os 2 cm de diâmetro. O estudo efectuado por Cohen, Wright, Brawner, Smith, Henderson e Behrend (2000) reforça a conclusão anterior acerca da associação da dimensão do tumor e do TS, ao concluir que os tumores de maior dimensão

estão associados a maiores taxas de recidiva. A técnica de medição do tumor utilizando a craveira, instrumento pouco rigoroso, pode ter influenciado; no entanto, se este factor for utilizado como prognóstico, deve ser indicado de forma universal qual o método a utilizar (Romanelli *et al.*, 2008). Mais uma vez, a TC pré-cirúrgica destaca-se como a técnica de eleição, na medição do tumor (Romanelli *et al.*, 2008). O intervalo livre de doença (ILD) mediano foi semelhante em gatos submetidos a uma cirurgia (tumor primário) ou a mais de uma cirurgia (tumores recorrentes) (Cohen *et al.*, 2000).

Do mesmo modo, enquanto a presença de células contaminadas nas margens cirúrgicas conduz com grande probabilidade à recidiva, a indicação de margens limpas não descarta o risco desta ocorrência nem da metastização (Kobayashi *et al.*, 2001; Romanelli *et al.*, 2008). Como já referido, um maior rigor na análise das margens permite identificar gatos que beneficiariam de um tratamento pós-cirúrgico adicional (Kobayashi *et al.*, 2001). Embora Bregazzi *et al.* (2001) afirmem que as dimensões das margens sejam um factor importante na recidiva, Dillon *et al.* (2005) não encontraram diferenças entre os TS de situações sujeitas a excisões completas e incompletas (Dillon *et al.*, 2005). Segundo Cohen *et al.* (2000), a realização de uma excisão conservativa complementada com radioterapia pós-cirúrgica, não se encontra associada a maiores taxas de recidiva. Isto pode sugerir que uma excisão agressiva não seja determinante, pelo menos quando inserida num protocolo de cirurgia e radioterapia (Cohen *et al.*, 2000).

O ILD mediano foi considerado semelhante entre gatos submetidos a uma cirurgia (tumor primário) ou a mais de uma cirurgia, no caso dos tumores recorrentes (Cohen *et al.*, 2002).

A pesquisa por imunohistoquímica do gene *p53* nas amostras de fibrossarcoma apresenta uma boa correlação com o ILD nos casos de SLI (Hershey, Dubielzig, Padilla & Helfand, 2005; Banerji & Kanjilal, 2005). De acordo com Benejeri e Kanjilal (2005), a PH do gene *p53* permitiu aferir acerca da maior rapidez de recidiva após uma cirurgia agressiva (ILD mediano de 196 dias, com alcance de 39–311 dias). As mutações pontuais deste gene podem induzir um fenótipo tumoral mais agressivo, embora isto dependa do ponto de mutação e do tipo de alteração na proteína transcrita pelo gene. Por fim, a presença da proteína *p53*, localizada no citoplasma das células neoplásicas do SLI, foi associada a um ILD significativamente mais curto, quando comparada com a proteína a nível nuclear (Benerji & Kanjilal, 2005).

Em medicina, a visualização de células gigantes multinucleadas surge nos fenótipos indiferenciados, o que pode ser associado a um prognóstico mais reservado (Couto *et al.*, 2002).

8. Prevenção – sarcoma associado a vacinas

Dado que a realização de determinados tipos de tratamento, como a radioterapia, a terapêutica metronómica e a imunoterapia, nem sempre estão disponíveis ou não estão

disponíveis para gatos, deve apostar-se na prevenção deste tumor sempre que possível (Straw, 2005; Bregazzi *et al.*, 2001), como é o caso do fibrossarcoma no local de injeção.

Dada a problemática em redor dos SLI, a *American Veterinary Medical Association*, a *American Animal Hospital Association*, a *American Association of Feline Practitioners* e a *Veterinary Cancer Society*, uniram-se em Novembro de 1996, formando a VAFSTF (Morrison, Starr & Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force, 2001). Os objectivos desta entidade são o planeamento e a execução de pesquisas científicas e de projectos de formação, não só ao nível médico-veterinário, mas também envolvendo os proprietários. Tendo em conta que a maioria dos SLI está associada à administração vacinal, a VAFSTF baseia maioritariamente as suas pesquisas neste aspecto (Morrison *et al.*, 2001). De acordo com esta associação, podem ser adoptadas várias medidas, não só no diagnóstico e manejo dos SLI (Anexo II), como também na sua prevenção.

Deste modo, a vacinação deve ser um procedimento médico-veterinário que vai de encontro às necessidades de cada animal, ao contrário de um protocolo calendarizado na prática clínica (Gaskell, Radford & Dawson, 2004). De forma a examinar o animal com frequência (anualmente), podem ser administradas vacinas monovalentes em cada visita anual, ao invés de serem aplicadas sob a forma multivalente (Greene, 2006). A titulação de anticorpos pode ser realizada, de modo a determinar a necessidade do reforço da vacinação de cada animal (Greene, 2006).

Dado o conhecimento da associação da vacinação com o SLI, várias medidas preventivas foram já adoptadas nos EUA. Assim, as vacinas consideradas necessárias a cada gato foram designadas vacinas principais, sendo efectuada a primovacinação com os agentes em causa, e de acordo com o fabricante, seguida da revacinação um ano depois, e o seu reforço a cada 3 anos (Gaskell, Radford & Dawson, 2004). Embora várias orientações acerca dos esquemas de vacinação tenham sido elaboradas, todas recomendam que o médico veterinário deve desenvolver um programa vacinal principal, considerando a gravidade da doença, a localização geográfica da clínica, o risco de transmissão da doença para o animal, o potencial zoonótico da doença e a eficácia da vacina (Ford, citado por O'Rourke, 2004).

Os vários estudos efectuados acerca das vacinas principais para felinos, as quais incluem o vírus da PL felina, o calicivírus felino e o herpesvírus felino-, revelaram que a duração mínima de imunidade (DMI) conferida por estas vacinas é superior a 3 anos (Schultz, 2006). Com base nestes resultados, as orientações para a prática da vacinação canina e felina recomendam que a primeira dose da vacina principal deve ser administrada aos cachorros e gatinhos com idade superior a 12 semanas, seguida da revacinação após 1 ano. O reforço é depois realizado a cada 3 anos. Este esquema pode providenciar um nível de protecção igual ao atingido com a revacinação anual (Schultz, 2006).

No entanto, as restantes vacinas secundárias, talvez com excepção da vacina para o VLF, fornecem protecção por tempo inferior a 1 ano, sendo que estas vacinas são geralmente, menos eficazes que as vacinas principais. Quando se revela necessárias, as vacinas secundárias devem ser administradas anualmente ou até mesmo com maior frequência (Schultz, 2006).

Seguindo o esquema de vacinação supracitado, deve considerar-se que a consulta de rotina para o exame clínico do animal se mantém como prática fundamental no despiste de outras doenças, e não apenas como parte da visita anual, ou trianual, para a vacinação (Ford, citado por O'Rourke, 2004).

O animal pode não ser vacinado por exemplo, para a LF, mas no caso de ser efectuada a imunização para esta doença, devem utilizar-se produtos sem adjuvante, e os animais em risco podem ser vacinados duas vezes enquanto gatinhos, e uma última vez após um ano, sem correrem o risco de se tornarem infectados persistentemente com o VLF. O objectivo deste esquema é a prevenção da vacinação excessiva (Greene, 2006).

A VAFSTF recomenda ainda que as vacinas contendo o antigénio da raiva sejam injectadas o mais distalmente possível no membro posterior direito, as vacinas contendo o antigénio do VLF (excepto se a vacina também incluir o vírus da raiva) sejam administradas no membro posterior esquerdo, e as restantes vacinas, no ombro direito, evitando a linha média dorsal ([VAFSTF], 2006) e o espaço interescapular ([VAFSTF], 2006; Greene, 2006). As vacinas devem ser aplicadas com intervalos amplos entre cada local de administração, e os locais de cada vacina devem ser consistentes (Greene, 2006). A administração SC deve ser preferida relativamente à via muscular, dado que os nódulos podem ser detectados com mais facilidade (Greene, 2006).

Actualmente existem vacinas fabricadas sem adjuvante, tais como as que são compostas por vírus vivos modificados e não-infecciosas, as quais devem ser preferidas relativamente às que contêm adjuvante (Greene, 2006). Quanto à administração de vacinas contendo adjuvante, o seu local de aplicação pode ser massajado de forma a dispersar esta substância, embora a eficácia deste método seja duvidosa (Greene, 2006). As vacinas da raiva devem ser monovalentes. No caso das vacinas polivalentes multi-dose, estas devem ser bem agitadas de modo a dispersar o adjuvante. Os produtos multivalentes, que aumentam a quantidade de adjuvante por dose, devem ser evitados (Greene, 2006). No Anexo III encontram-se enumeradas as vacinas disponíveis actualmente na União Europeia. O médico veterinário deve registar o tipo de vacina administrada, o respectivo fabricante e o número de série, assim como o local em que foi aplicada. Os nódulos que persistem no local de vacinação até 90 dias após a imunização, podem ser retirados cirurgicamente (Greene, 2006). Qualquer reacção adversa a vacinas, incluindo a formação de fibrossarcoma ou outro sarcoma no local de injeção, pode ser declarada à Direcção Geral de Veterinária, através do envio do formulário adequado e respectiva minuta (Anexos IV e V).

O proprietário desempenha um papel importante na prevenção desta doença, pelo que o médico veterinário assistente deve informá-lo correctamente acerca da necessidade de monitorização do local de vacinação, assim como das possíveis reacções sistémicas que podem surgir após esta prática. Deste modo, o dono deve monitorizar o local de vacinação, para detectar possíveis tumefacções (Greene, 2006). É o responsável pelo correcto manejo sanitário do seu animal, pois ao limitar o risco de exposição aos agentes patogénicos, evita a necessidade de revacinações frequentes. Deve, ainda, procurar anualmente o médico veterinário assistente para a realização do exame clínico do seu animal, independentemente da necessidade ou não da vacinação (Greene, 2006).

Finalmente, também os fabricantes de vacinas se revelam elementos importantes no combate a esta doença. Estes devem estabelecer e informar acerca das DMI dos seus produtos, desenvolver vacinas não-parenterais e vacinas monovalentes, assim como reduzir, alterar ou mesmo eliminar, a utilização dos adjuvantes nas mesmas (Greene, 2006).

III. Estudo retrospectivo de fibrossarcoma felino no Hospital Veterinário do Restelo

1. Introdução e Objectivos

O fibrossarcoma felino é uma neoplasia de etiologia variada e o seu diagnóstico definitivo é obtido através da análise histopatológica. Embora este tumor apresente capacidade de metastização baixa, presente em 11% a 14% dos casos, a frequência da recidiva permanece elevada, ocorrendo em cerca de 70% dos casos relatados (Goldschmidt & Shofer, 1992). O seu tratamento ainda representa um desafio, o que determina a necessidade de recorrer a outras alternativas terapêuticas. O estudo dos possíveis factores associados à morte, TS e recidiva tumoral contribui para a elaboração do prognóstico desta doença.

O estudo retrospectivo realizado questiona as conclusões previamente obtidas noutros estudos. Deste modo, este trabalho apresenta dois objectivos gerais: a caracterização da amostra de gatos com fibrossarcoma que foram seguidos no HVR, e a análise da associação entre várias variáveis e a mortalidade, o TS e a recidiva. A análise estatística foi aplicada no total de casos encontrados, assim como nos casos de FLI, dada a sua importância clínica.

A caracterização da amostra analisou as variáveis relacionadas com a idade, sexo, raça e vacinação.

A análise estatística pretendeu investigar a associação entre:

- mortalidade e as variáveis: idade no 1.º diagnóstico, sexo, localização do tumor, dimensão do tumor, número de cirurgias e ocorrência de recidivas;
- TS e as variáveis: idade no 1.º diagnóstico, sexo, localização do tumor, dimensão do tumor, número de cirurgias e ocorrência de recidivas;
- recidiva e as variáveis: análise histopatológica das margens cirúrgicas, número de ocorrências do tumor e dimensão do tumor.

2. Materiais e métodos

2.1. Colheita de dados

De modo a encontrar a amostra e para obter as informações necessárias, foram pesquisados os relatórios de análise histopatológica arquivados no HVR, assim como as listagens das cirurgias realizadas no hospital e os respectivos históricos clínicos dos animais. As listagens das cirurgias e os históricos clínicos encontravam-se armazenados no programa de gestão de base de dados QVET[®]. A colheita dos dados compreendeu os registos efectuados nesta base de dados, entre 1 de Agosto de 2002 e 7 de Maio de 2010.

Os animais seleccionados para este estudo foram os gatos seguidos no HVR, diagnosticados com fibrossarcoma através da análise histopatológica. Os critérios de

exclusão foram a ausência do resultado da análise histopatológica e a presença de outro diagnóstico histopatológico diferente da suspeita inicial de fibrossarcoma.

A amostra considerou um total de 34 gatos.

A pesquisa dos históricos clínicos permitiu reunir a informação sobre as seguintes variáveis: sexo, raça, vacinação, implantação do dispositivo de identificação electrónica, idade no 1.º diagnóstico, número, dimensão e localização dos nódulos, data da cirurgia, recidiva, presença de invasão dos tecidos adjacentes e de metástases, morte e respectiva causa. Os relatórios da análise histopatológica forneceram informação acerca das seguintes variáveis: número, dimensão e localização dos nódulos, e a análise das margens cirúrgicas.

De modo a completar as informações em falta, foi realizado o contacto telefónico com os proprietários no dia 19 de Maio de 2010 e foram requisitados os relatórios em falta aos respectivos laboratórios. No entanto, alguns dados acerca do *follow-up*, vacinação, ocorrências prévias de fibrossarcoma e respectivas cirurgias, permaneceram omissos. Isto decorre do facto de que, os proprietários dos gatos já mortos não foram contactados, alguns proprietários não atenderam a chamada e outros não forneceram a informação pedida.

Algumas informações acerca da dimensão do tumor, localização do tumor e análise histopatológica das margens cirúrgicas não foram encontradas, uma vez que não estavam registadas nos históricos clínicos e/ou nos relatórios de análise histopatológica.

Não foi possível obter informação acerca da marca ou do fabricante das vacinas administradas a todos os gatos. As restantes medicações injectáveis indutoras de fibrossarcoma também são informações omissas.

2.2. Processamento dos dados

Os dados recolhidos foram armazenados num programa de folha de cálculo (Microsoft Excel®, Microsoft®, EUA) e podem ser consultados no Anexo VI. A cada animal foi atribuído um código, de modo a manter a confidencialidade dos dados.

Para cada gato foram registadas as seguintes informações: sexo, data de nascimento, raça, vacinação (LcF, raiva e outras – panleucopénia felina, herpesvírus e calicivírus felinos, com ou sem *Chlamydia bronchiseptica*). A última coluna designa a sobrevivência do gato no final do estudo (vivo ou morto). Os restantes dados correspondem às ocorrências de fibrossarcoma, nomeadamente: data de diagnóstico e data da cirurgia, número dos nódulos, dimensão do tumor, localização do tumor, idade no diagnóstico da ocorrência, outro tratamento além da cirurgia, análise das margens cirúrgicas, e ocorrência de recidiva após a excisão.

Na base de dados, cada linha da tabela representa uma ocorrência de fibrossarcoma. Quer isto dizer que, na tabela de dados, podemos ter mais do que um registo por animal em função do historial clínico das ocorrências/recidivas.

2.3. Análise estatística

A caracterização da amostra foi realizada recorrendo a métodos de estatística descritiva, nomeadamente, a distribuição das variáveis categóricas sexo, raça e vacinação por frequências absolutas (n) e frequências relativas (%), e a apresentação da idade em média e desvio-padrão.

Na caracterização das ocorrências de fibrossarcoma, as seguintes variáveis foram descritas com recurso a frequências absolutas e frequências relativas: localização do tumor, vacinação, tratamento, recidiva, invasão dos tecidos adjacentes e metástases. A informação acerca da sobrevivência e a causa da morte foram representados num gráfico circular.

Na análise das variáveis associadas à mortalidade, foi utilizado o teste exacto de Fisher para comparar as seguintes variáveis: idade no 1.º diagnóstico (<10 vs ≥10), sexo (machos vs fêmeas), ocorrência de recidivas (sim vs não), localização anatómica (FLI vs não-FLI), número de cirurgias (uma vs mais de uma) e dimensão do tumor (<2 cm vs ≥2 cm). A comparação entre raças (doméstico vs Persa vs Siamês) foi realizada com o teste exacto do qui-quadrado. As variáveis contínuas – dimensão do tumor e idade no 1.º diagnóstico – foram descritas utilizando a média e desvio-padrão. As médias destas variáveis foram comparadas com o teste t-Student. As variáveis contínuas – TS e número de cirurgias – foram descritas utilizando medianas, mínimos e máximos. As medianas destas variáveis foram comparadas com o teste de Mann-Whitney.

O TS corresponde ao intervalo de tempo entre a realização da primeira cirurgia até à morte do animal, quando aplicável. Na análise das variáveis associadas ao TS, foram realizadas as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e foi aplicado o método *log-rank* para comparar as curvas obtidas em função das seguintes variáveis: idade no 1.º diagnóstico, sexo, localização anatómica, dimensão do tumor, recidiva e número de cirurgias.

Ainda na análise das variáveis associadas ao TS, foram construídos modelos univariados de regressão de Cox para determinação dos *Hazard Ratios* (HR), de modo a definir as variáveis com efeito independente na sobrevivência e identificar as variáveis associadas à mortalidade. Deste modo, foram consideradas as seguintes variáveis independentes: idade no 1.º diagnóstico, sexo, localização anatómica, dimensão do tumor, recidiva e número de cirurgias. Na realização desta análise, os animais com *follow-up* perdido, que morreram devido por outra causa ou que se encontravam vivos no dia do contacto telefónico, foram assinalados como censurados. A ocorrência da metastização não foi uma variável analisada, tendo em conta que apenas um indivíduo apresentou metástases.

As variáveis associadas à recidiva foram investigadas com o teste exacto de Fisher, tendo sido consideradas: a análise das margens cirúrgicas, a frequência da ocorrência e a dimensão do tumor.

Foi utilizado um nível de significância de 0,05 para todos os testes de hipótese. A análise foi efectuada utilizando o programa de análise estatística SPSS® v.17.0 (*Statistical Package for*

the Social Sciences). Para cada variável estudada, o número da amostra (n) é diferente, tendo em conta que não foi possível obter todos os dados necessários.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

O estudo retrospectivo engloba uma amostra de 34 gatos. A distribuição por sexo da amostra está representada na Tabela 5 e a distribuição por raça, na Tabela 6.

Tabela 5 – Distribuição por sexo dos gatos incluídos no estudo retrospectivo.

Distribuição por sexo (N = 34)				
Macho 20 (59%)		Fêmea 14 (41%)		
Castrado	Desconhecido	Inteira	Esterilizada	Desconhecido
9 (45%)	11 (55%)	1 (7,1%)	6 (42,9%)	7 (50%)

Tabela 6 – Distribuição por raça dos gatos incluídos no estudo retrospectivo.

Distribuição por raça (N = 34)		
Doméstico	Siamesa	Persa
31 (91%)	2 (6%)	1 (3%)

Foi possível determinar a idade no 1º diagnóstico de fibrossarcoma em 24 gatos. A idade média obtida foi 9 (± 3) anos.

3.2. Caracterização das ocorrências de fibrossarcoma

Todos os fibrossarcomas estudados apresentaram localização subcutânea. O fibrossarcoma a nível ósseo e ocular não foi encontrado.

A presença do VLF e do FSV não foi averiguada em nenhum caso, mas a apresentação clínica das ocorrências e a idade dos gatos estudados diminuem a possibilidade de esta etiologia ter estado presente.

Os fibrossarcomas estudados surgiram em vários locais anatómicos (Tabela 8). A maioria (61,8%) surgiu em locais típicos de injeção, enquanto 7 (20,8%) das ocorrências surgiram noutros locais. Dos gatos com FLI, 12/21 gatos (57,1%) foram sujeitos a vacinação e apenas 1 indivíduo (4,8%) não foi vacinado. Não foi possível obter esta informação nos restantes animais.

O tumor do gato G33, localizado na extremidade da orelha, surgiu após um intervalo de tempo indeterminado, durante o qual o gato coçava frequentemente a orelha, embora a causa inicial do desconforto tenha permanecido desconhecida.

A sua localização permaneceu desconhecida em 6 gatos (17,6%).

Tabela 7 – Localizações dos fibrossarcomas associados à injeção e dos fibrossarcomas com outras localizações (N = 28).

Localização anatômica dos fibrossarcomas estudados			
Locais típicos de injeção N = 21 (61,8%)		Outros locais anatômicos N = 7 (20,6%)	
Escapular/	N = 5	Extremidade	N = 1
Interescapular	(23,8%)	da orelha	(14,3%)
Costal/Axilar	N = 8	Abdominal	N = 4
	(38,1%)		(57,1%)
Dorsal/Lombar	N = 8	Inguinal	N = 1
	(38,1%)		(14,3%)
		Axilar	N = 1
			(14,3%)

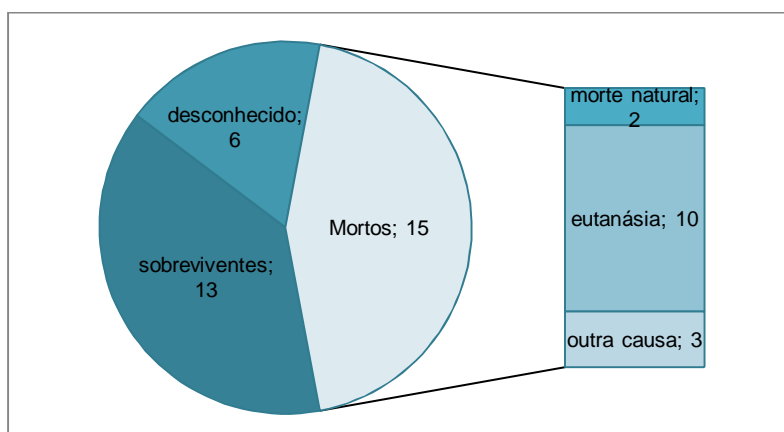
A excisão cirúrgica foi a terapia realizada em todos os gatos. Nenhum dos gatos com fibrossarcoma na zona escapular (3/34, 8,8%) foi sujeito a escapulectomia ou amputação do membro afectado. No caso do gato G25, foi aconselhada a amputação do membro, mas tal opção foi recusada pelos proprietários, tendo-se realizado então uma cirurgia conservativa, tendo ocorrido recidiva. Apenas 3 gatos foram sujeitos a quimioterapia com DOX, administrada pré-cirurgicamente (G10 e G19) ou pós-cirurgicamente (G01). Dois gatos (G18 e G25) realizaram tratamento com prednisolona.

Em 22/34 gatos (65%) estudados, ocorreram uma ou mais recidivas.

A invasão de tecidos adjacentes esteve presente no gato G18, ao nível da glândula mamária. Os gatos G27 e G32 apresentaram metástases, ao nível dos pulmões e gânglio axilar, respectivamente.

No final do estudo, 13 (38,23%) gatos encontravam-se vivos, enquanto 15 (42,12%) tinham falecido. O *follow-up* foi perdido em 6 (17,65%) gatos. Dos 15 gatos falecidos, 12 morreram devido ao fibrossarcoma, dos quais 10 foram sujeitos a eutanásia. Os restantes 3 gatos – G10, G16, G21– morreram por outras causas – tromboembolismo, tumor vesical e insuficiência renal, respectivamente.

Gráfico 1 – Distribuição dos gatos vivos e mortos e das causas de morte.



Relativamente aos FLI, estavam presentes 15 gatos vivos e 4 mortos. Nos restantes 2 gatos, não foi possível obter esta informação.

3.3. Análise das variáveis associadas à mortalidade após a cirurgia no total de casos de fibrossarcoma

A análise da tabela 9 permite verificar que, no total de casos estudados, não existe diferença entre os grupos de gatos vivos e gatos falecidos, quando são consideradas as seguintes variáveis: idade no 1.º diagnóstico, dimensão do tumor, tempo desde cirurgia até morte (TS) e número de cirurgias.

Tabela 8 – Análise das variáveis contínuas (n=27) relativamente à mortalidade após cirurgia.

Variáveis	Total	Evento		P
		Vivo	Falecido	
Idade no 1.º diagnóstico (em anos), média(dp)	9(3)	9(3)	10(2)	0,411‡
Dimensão do tumor (em cm), média(dp)	3(2)	4(2)	2(1)	0,158‡
Tempo desde Cirurgia até Morte (em meses), mdn(mín-máx)	8 (0-37)	8 (0-37)	8 (0-20)	0,690§
Número de cirurgias, mdn(mín-máx)	1 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-3)	0,387§

Legenda: dp – desvio-padrão; mdn – mediana; mín – mínimo; máx – máximo; ‡ – Teste t-Student; § – Teste de Mann-Whitney.

Pelos resultados da Tabela 10, verifica-se que a análise não evidenciou associação entre a mortalidade e as variáveis consideradas: recidiva, dimensão do tumor, localização anatómica, sexo, raça e número de cirurgias.

Tabela 9 – Análise dos dados de caracterização da amostra e dados clínicos (n=27) relativamente à mortalidade após cirurgia.

Variáveis	Total (n=27)		Evento				P
			Vivo (n=19; 70%)		Falecido (n=8; 30%)		
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Idade ao 1º Diagnóstico (em anos)							
<10	16	(59)	12	(63)	4	(50)	0,675*
≥10	11	(41)	7	(37)	4	(50)	
Ocorrência de Recidivas							
Não	10	(40)	9	(53)	1	(13)	0,088*
Sim	15	(60)	8	(47)	7	(88)	
Sexo							
Fêmeas	11	(41)	7	(37)	4	(50)	0,675*
Machos	16	(59)	12	(63)	4	(50)	
Localização Anatômica							
FLI	19	(79)	15	(83)	4	(67)	0,568*
não-FLI	5	(21)	3	(17)	2	(33)	
Raça							
Doméstico	24	(89)	16	(84)	8	(100)	0,688**
Persa	1	(4)	1	(5)	0	(0)	
Siamês	2	(7)	2	(11)	0	(0)	
Número de cirurgias							
Uma	20	(74)	15	(79)	5	(63)	0,633*
Mais de uma	7	(26)	4	(21)	3	(38)	
Dimensão do Tumor							
<2	5	(19)	2	(11)	3	(38)	0,136*
≥2	22	(81)	17	(89)	5	(63)	0,387§

Legenda: *Teste Exacto de Fisher; **Teste Exacto do qui-quadrado; § Teste de Mann-Whitney.

3.4. Análise das variáveis associadas ao tempo de sobrevida no total de casos de fibrossarcoma

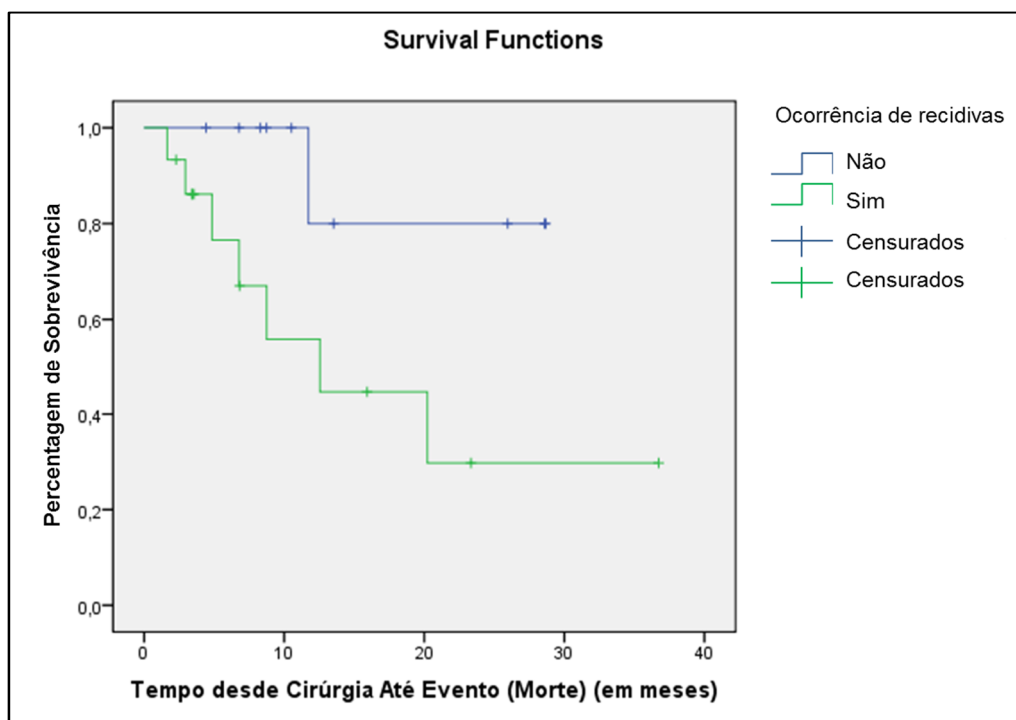
Os resultados da análise das variáveis associadas ao TS no total de casos encontram-se na Tabela 11. Os resultados obtidos no teste *log-rank* revelam que não existe evidência de diferença ($p>0,05$) nas curvas de sobrevida entre os grupos das seguintes variáveis: idade no 1.º diagnóstico, sexo, localização anatômica, número de cirurgias e dimensão do tumor. A exceção ocorre para a variável ocorrência de recidivas ($p=0,046$), o que é indicativo de que as curvas de sobrevida são diferentes nos dois grupos analisados, sendo o tempo médio de sobrevida mais elevado no grupo sem recidiva – 25,28 meses (IC 95%: [19,34; 31,22]) – do que no grupo com recidiva – 17,76 meses (IC 95%: [9,28; 26,25]) (Figura 9). No entanto, de acordo com a análise de Regressão de Cox, o efeito da ocorrência de recidiva na sobrevida não é significativo por si.

Tabela 10 – Resultados da análise de sobrevida e do modelo de regressão de Cox para análise dos possíveis factores associados ao TS no fibrossarcoma dos gatos estudados (n=27).

		Kaplan Meyer							Regressão de Cox				
Variáveis	N	% C	Média do TS (meses)	IC 95%	SE	LRT	Df	p*		HR*	IC 95%	p**	
Idade no 1º Diagnóstico (em anos)													
<10	16	75,0%	26,34	(18,13 - 34,56)	4,19			0,837	1	0,360			
≥10	11	63,6%	17,15	(9,81 – 24,49)	3,74						1,000	-	
												(0,470 - 7,691)	0,368
Total	27	70,4%	23,53	(16,67 - 30,40)	3,50								
Ocorrência de Recidivas													
Não	10	90,0%	25,28	19,34-31,22)	3,03			3,980	1	0,046		1,000	-
Sim	15	53,3%	17,76	(9,28 – 26,25)	4,33						6,420	(0,788 - 52,337)	0,082
Total	25	68,0%	23,53	(16,67 - 30,40)	3,50								
Sexo													
Fêmeas	11	72,7%	16,23	(10,88 - 21,57)	2,73			0,477	1	0,490		1,000	-
Machos	16	75,0%	25,61	(16,77 - 34,46)	4,51						0,610	(0,148 - 2,514)	0,494
Total	27	70,4%	23,53	(16,68 - 30,40)	3,50								
Localização Anatômica													
FLI	19	78,9%	26,63	18,24-35,01)	4,28			0,250	1	0,617		1,000	-
não-FLI	5	60,0%	17,91	(6,84- 28,97)	5,64						1,539	(0,280 - 8,461)	0,620
Total	24	75,0%	25,68	(18,36- 33,00)	3,73								
Número de cirurgias													
Uma	20	75,0%	20,31	14,51-26,12)	2,96			0,021	1	0,885		1,000	-
Mais de uma	7	57,1%	22,72	(11,38- 34,07)	5,79						1,112	(0,263 - 4,704)	0,885
Total	27	70,4%	23,53	(16,67- 30,40)	3,50								
Dimensão do Tumor													
<2	5	40,0%	12,18	(2,95 – 21,40)	4,71			2,174	1	0,140		1,000	-
≥2	22	77,3%	26,33	(18,89- 33,78)	3,80						0,352	(0,082 - 1,500)	0,158
Total	27	70,4%	23,53	(16,67 - 30,40)	3,50								

Legenda: % C – Percentagem de Censurados; LRT– Log Rank Test; *Mantel-Cox test; (1) Hazard Ratio simples; (2) Hazard Ratio ajustado ao SAPS; IC – Intervalo de confiança.

Figura 10 – Curvas Kaplan-Meier relativas aos gatos com fibrossarcomas no que concerne à ocorrência de recidivas (n=27).



3.5. Análise das variáveis associadas à mortalidade após a cirurgia nos casos de FLI

Os resultados da tabela 12 permitem verificar que, nos casos de FLI estudados, não existem diferenças significativas entre os gatos vivos e os gatos mortos, quando são consideradas as seguintes variáveis: idade no 1.º diagnóstico, dimensão do tumor, tempo desde cirurgia até morte (TS) e número de cirurgias.

As variáveis analisadas – sexo, raça, número de cirurgias, ocorrência de recidivas e dimensão do tumor – não foram estatisticamente associadas à mortalidade nestes gatos.

Tabela 11 – Análise das variáveis contínuas (n=19) relativamente à mortalidade após cirurgia nos casos de FLI.

Variáveis	Total	Evento		P
		Vivo	Falecido	
Idade no 1.º diagnóstico (em anos), média(dp)	9(3)	9(3)	9(1)	0,932‡
Dimensão do tumor (em cm), média(dp)	3(2)	4(2)	2(-)	0,496‡
Tempo desde Cirurgia até Morte (em meses), mdn(mín-máx)	7 (0-37)	8 (0-37)	6 (3-12)	0,582§
Número de cirurgias, mdn(mín-máx)	1 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-2)	0,897§

Legenda: dp – desvio-padrão; mdn – mediana; mín – mínimo; máx – máximo; ‡ – Teste t-Student; § – Teste de Mann-Whitney.

Tabela 12 – Análise dos dados de caracterização da amostra e dados clínicos (n=19) relativamente à mortalidade após cirurgia nos casos de FLI.

Variáveis	Total (n=19)		Evento				P
			Vivo (n=15; 79%)		Falecido (n=4; 21%)		
	n	(%)	N	(%)	N	(%)	
Idade ao 1º Diagnóstico (em anos)							
<10	13	(68)	10	(67)	3	(75)	1,000*
≥10	6	(32)	5	(33)	1	(25)	
Ocorrência de Recidivas							
Não	8	(44)	7	(50)	1	(25)	0,588*
Sim	10	(56)	7	(50)	3	(75)	
Sexo							
Fêmeas	7	(37)	5	(33)	2	(50)	0,603*
Machos	12	(63)	10	(67)	2	(50)	
Raça							
Doméstico	17	(89)	13	(87)	4	(100)	1,000*
Persa	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
Siamês	2	(11)	2	(13)	0	(0)	
Número de cirurgias							
Uma	14	(74)	11	(73)	3	(75)	1,000*
Mais de uma	5	(26)	4	(27)	1	(25)	
Dimensão do Tumor							
<2	3	(16)	2	(13)	1	(25)	0,530*
≥2	16	(84)	13	(87)	3	(75)	

Legenda: *Teste Exacto de Fisher.

3.6. Análise das variáveis associadas ao tempo de sobrevida nos casos de FLI

De acordo com a Tabela 14, pode verificar-se que o resultado do teste Log-rank não é estatisticamente significativo para nenhuma das variáveis em estudo, o que é indicativo de que as curvas de sobrevida não são significativamente diferentes entre os grupos ($p>0,05$). Os resultados obtidos na análise de regressão de Cox, revelam que o efeito das variáveis analisadas não é significativo por si.

Tabela 13 – Resultados da análise de sobrevida e do modelo de regressão de Cox para análise dos possíveis factores associados ao TS no FLI dos gatos estudados (n=19).

Variáveis	N	% C	Média do TS (meses)	Kaplan Meyer					Regressão de Cox		
				IC 95%	SE	LRT	Df	p*	HR*	IC 95%	p**
Idade ao 1º Diagnóstico (em anos)						0,173	1	0,678			
<10	13	76,9%	27,22	(18,2-36,14)	4,55				1,000	-	
≥10	6	83,3%	7,41	(5,81-9,00)	0,81				1,676	(0,143-19,599)	0,681
<i>Total</i>	19	78,9%	26,63	(18,2-35,01)	4,28						
Ocorrência de Recidivas						1,455	1	0,228			
Não	8	87,5%	23,02	(13,9-32,05)	4,61				1,000	-	
Sim	10	70,0%	21,99	(9,38-34,59)	6,43				3,710	(0,380-36,228)	0,259
<i>Total</i>	18	77,8%	26,63	(18,2-35,01)	4,28						
Sexo											
Fêmeas	7	71,4%	12,87	(9,31-16,43)	1,81				1,000	-	
Machos	12	83,3%	27,90	(17,5-38,25)	5,28				0,803	(0,113-5,732)	0,827
<i>Total</i>	19	78,9%	26,63	(18,2-35,01)	4,28						
Número de cirurgias						0,182	1	0,669			
Uma	14	78,6%	19,49	(11,0-27,98)	4,33				1,000	-	
Mais de uma	5	80,0%	28,76	(15,2-42,29)	6,90				0,609	(0,061-6,066)	0,672
<i>Total</i>	19	78,9%	26,63	(18,2-35,01)	4,28						
Dimensão do Tumor						0,521	1	0,470			
<2	3	66,7%	6,81	(3,72-9,89)	1,57				1,000	-	
≥2	16	81,3%	27,22	(18,2-36,14)	4,55				0,424	(0,038-4,679)	0,484
<i>Total</i>	19	78,9%	26,63	(18,2-35,01)	4,28						

% C – Percentagem de Censurados; LRT-Log Rank Test; *Mantel-Cox test.

(1) Hazard Ratio simples; (2) Hazard Ratio ajustado ao SAPS; IC- Intervalo de confiança.

3.7. Análise das variáveis associadas à recidiva do fibrossarcoma

Na Tabela 15, encontram-se os resultados da análise das variáveis associadas à recidiva: análise histopatológica das margens cirúrgicas, frequência da ocorrência e dimensão do tumor. Conforme os dados apresentados na tabela, não foi encontrada evidência de associação entre ocorrência ou não de recidiva vs análise das margens cirúrgicas, frequência da ocorrência e dimensão do tumor (teste exacto de Fisher).

Tabela 14 – Distribuição da frequência de ocorrência ou não de recidiva vs análise das margens cirúrgicas, frequência da ocorrência e dimensão do tumor.

Variáveis	Evento		Total (n=18)
	Recidiva (n=14)	Não recidiva (n=4; 22%)	
	N	n	N
Análise das margens cirúrgicas			
Completa	6	5	11
Incompleta	6	4	10
Frequência da ocorrência			
Primeira ocorrência	10	10	20
Recidiva	8	4	12
Dimensão do tumor			
< 2 cm	0	1	1
≥ 2 cm	5	4	9

4. Discussão e Conclusão

A classe dos tumores da pele e tecidos moles abrange um vasto leque de neoplasias, entre as quais se encontram os tumores mais comuns na medicina veterinária (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

O fibrossarcoma é a neoplasia de origem mesenquimatosa mais comum, representando 15% a 17% da totalidade dos tumores cutâneos e subcutâneos felinos (Gross, Ihrke, Walder & Affolter, 2005). É considerado o tumor mais frequente desses tecidos (Goldschmidt & Shofer, 1992), sendo também a neoplasia mais frequente no gato (Goldschmidt & Hendrick, 2002). Apresenta-se como uma massa firme sem verdadeira cápsula, formado por células fusiformes, organizadas sobretudo em feixes entrelaçados (Gross *et al.*, 2005).

Os objectivos do estudo retrospectivo foram a caracterização de uma amostra de 34 gatos com fibrossarcoma assistidos no HVR, e a análise de variáveis associadas à mortalidade, TS e recidiva.

Os resultados obtidos não evidenciaram a predisposição de sexo nem de raça, o que é concordante com a bibliografia disponível. Deve ter-se em conta que os gatos de raça indeterminada surgem com grande frequência à consulta, o que pode explicar a maior frequência de casos nestes gatos.

A idade média obtida foi 9 (± 3) anos. Este resultado está de acordo com a literatura, segundo a qual esta doença é mais frequente em gatos adultos e idosos, considerando a idade média de ocorrência de 9 anos (Goldschmidt & Hendrick, 2002), ou de 8 a 12 anos de idade para os fibrossarcomas de causa desconhecida (Straw, 2005).

Este tumor está associado a diferentes etiologias, podendo surgir em diversos locais anatómicos e originar diferentes apresentações clínicas. Estão descritos os casos de fibrossarcoma induzidos por vírus, parasitas, traumatismos – vacinação e outras injeções, implantação de cápsula de identificação electrónica e traumatismo físico–, assim como a retenção de corpos estranhos. A inflamação crónica revela-se um factor desencadeante da transformação neoplásica nos gatos (Carroll *et al.*, 2002).

Dado que nenhum dos gatos envolvidos no estudo foi sujeito a identificação electrónica, a hipótese da indução do tumor devido à implantação da cápsula não foi considerada.

De acordo com os resultados descritos por Goldschmidt e Shofer (1992), os gatos com fibrossarcoma multicêntrico com mais de 5 anos de idade revelaram-se positivos ao VLF e ao VSF em apenas 25% dos casos. Já os gatos com fibrossarcoma solitário de qualquer idade apresentaram-se negativos ao VLF e ao FSV em todos os casos (Goldschmidt & Shofer, 1992). Quando o fibrossarcoma apresenta esta etiologia, formam-se vários nódulos multicêntricos, com grande capacidade de metastização (Goldschmidt & Hendrick, 2002; Hartmann, 2006; Macy, 2007). O tumor por FSV é raro (Morris & Dobson, 2001; Macy, 2007), afectando geralmente gatos organizados em colónias ou mantidos em gatis (Hartmann, 2006), sendo considerado raro em gatos de casa (Goldschmidt & Hendrick,

2002). Neste estudo, não foi determinada a infecção destes gatos pelo VLF e FSV. O seu *habitat* (casa, exterior, ou ambos), assim como a presença de outros gatos na habitação e o seu estado de saúde, também são aspectos desconhecidos, o que não descarta esta etiologia nos casos estudados. No entanto, o fibrossarcoma induzido por vírus implica uma apresentação clínica diferente das manifestações encontradas nos gatos estudados, em que a maioria apresentou apenas um nódulo, e a metastização só esteve presente em apenas dois casos, não associados à presença de nódulos multicêntricos.

A maioria dos FLI é compatível com a vacinação, embora a informação acerca desta prática tenha permanecido desconhecida em vários gatos estudados.

Foram encontrados alguns registos acerca da administração de injectáveis, previamente à ocorrência de fibrossarcoma, tais como a penicilina benzatínica e a solução aquosa de acetato de metilprednisolona. No entanto, é difícil considerar estes fármacos como a etiologia das ocorrências encontradas, por várias razões: o local da sua administração é uma informação desconhecida, além de que os animais também tinham sido vacinados; e o seu local de aplicação foi uma informação que não foi possível obter. Por outro lado, alguns dos gatos estudados não foram seguidos apenas no HVR, tendo sido difícil obter todas as informações necessárias através do contacto com os proprietários ou veterinários assistentes. Ainda, a literatura disponível acerca desta etiologia na indução do FLI é escassa, pelo que esta não foi considerada a mais importante. Deste modo, a vacinação apresenta-se como a etiologia mais provável dos FLI deste estudo. É necessário considerar que a ausência de informação acerca dos locais anatómicos onde as vacinas foram administradas é um aspecto importante neste estudo, tendo em conta que esta informação é relevante.

Os SAV surgem num intervalo entre 3 meses e 3,5 anos após a vacinação, com um tempo mediano de 1 ano (Greene, 2006). Neste estudo, esta informação permaneceu desconhecida, devido à impossibilidade de obter todos os dados importantes acerca da vacinação dos felinos.

Embora inicialmente tenha sido considerada a associação das vacinas para a LF e raiva felina na indução dos SAV (Kass *et al*, 1993, citado por Kirpensteijn, 2006; Greene, 2006), esta ligação foi posteriormente negada, não existindo nenhuma marca ou fabricante associado ao desenvolvimento do SLI (Kass *et al.*, 2003, citado por Kirpensteijn, 2006). Diversos estudos consideram que as vacinas contendo adjuvantes de alumínio ou de base lipídica, provocam uma reacção inflamatória mais intensa e de maior duração (Kobar e Kass, 2002; Day *et al.*, 2007), aumentando a possibilidade do animal desenvolver fibrossarcoma (Day *et al.*, 2007).

Não foi observado nenhum caso de fibrossarcoma ocular ou ósseo, o que é concordante com Schulz (2007), que afirma que a ocorrência dos sarcomas em ambas as localizações anatómicas é rara.

Relativamente ao único gato com fibrossarcoma na extremidade da orelha (gato G33), pode suspeitar-se que a etiologia mais provável na indução do tumor foi o traumatismo e posterior inflamação crónica devido ao acto de coçar, embora a causa inicial do desconforto deste animal tenha permanecido desconhecida.

A frequência da metastização deste tumor é baixa (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005), rondando 11% a 14% dos casos (Gross *et al.*, 2005). O pulmão é o órgão onde as metástases surgem com maior frequência (Goldschmidt & Shofer, 1992; Gross *et al.*, 2005). Os casos relatados de fibrossarcoma dos dígitos e do pavilhão auricular não apresentam recidiva nem metastização (Gross *et al.*, 2005). No presente estudo, apenas 2 gatos apresentaram metástases, a nível pulmonar e do gânglio axilar, o que é concordante com o facto de este tumor apresentar uma taxa de metastização baixa (Gross *et al.*, 2005).

Goldschmidt e Hendrick (2002) afirmam que a maioria dos gatos com SAV é sujeito a eutanásia após a aplicação de várias terapêuticas. Dos gatos cujo *follow-up* foi obtido, 13 gatos encontravam-se vivos e 12 tinham morrido devido ao fibrossarcoma, 8 dos quais sujeitos a eutanásia. Três gatos morreram devido a outras causas. Considerando apenas os gatos com FLI, apenas 4 morreram e 15 encontravam-se vivos no final da pesquisa, o que contradiz a bibliografia. No entanto, a ausência de informação acerca da localização da neoplasia e *follow-up* de alguns gatos pode modificar este resultado.

Como nenhum dos felinos com fibrossarcoma escapular presentes no estudo (3/34, 8,8%) foi sujeito a escapulectomia ou amputação do membro afectado, não foi possível avaliar a eficácia desta técnica cirúrgica.

Não foi encontrada evidência de associação entre a mortalidade e as variáveis analisadas, tanto no total de casos como apenas nos casos de FLI.

Nos casos de FLI, não foi encontrada evidência de associação entre as variáveis analisadas e o TS. No entanto, houve evidência de associação entre a ocorrência de recidivas e o TS dos casos totais de fibrossarcoma ($p=0,046$). A ocorrência deste factor originou um TS mediano mais baixo, embora por si só não seja estatisticamente significativo.

A recidiva deste tumor é elevada, presente em 70% dos casos relatados (Gross *et al.*, 2005). No estudo realizado, a recidiva esteve presente em 65% dos casos, o que é concordante com o descrito na literatura.

Não foi evidenciada associação entre o resultado da análise histopatológica das margens cirúrgicas e a recidiva, facto já confirmado por Kobayashi *et al.* (2002) e Romanelli *et al.* (2008). No entanto, os resultados obtidos por vários autores acerca deste factor são divergentes. Enquanto a dimensão das margens é considerada um factor importante na recidiva segundo Bregazzi *et al.* (2001), outros autores concluíram que o facto de as margens serem consideradas limpas na análise histológica, não impede a recidiva tumoral (Kobayashi *et al.*, 2002; Romanelli *et al.*, 2008). Como já referido, nem toda a amostra da massa tumoral é observada microscopicamente devido a constrangimentos temporais e

laborais, pelo que há sempre a possibilidade de estas células não serem detectadas (Kobayashi *et al.*, 2002). Já a observação das células malignas nas margens extirpadas pode aumentar a possibilidade da recidiva (Kobayashi *et al.*, 2002).

No estudo realizado, não foi evidenciada associação entre a recidiva vs análise das margens cirúrgicas, dimensão do tumor e frequência da ocorrência.

Este estudo retrospectivo trata-se do único desta natureza realizado em Portugal. No entanto, os resultados obtidos na caracterização da amostra de gatos e na análise estatística não devem ser generalizados para a população felina de Portugal, tendo em conta o tamanho reduzido da amostra estudada e a ausência de vários dados importantes na análise realizada. No entanto, este estudo permite reforçar os resultados disponíveis na literatura.

Embora a etiologia vacinal seja a principal suspeita dos FLI, e nos restantes casos não tenha sido encontrado qualquer causa indutora do fibrossarcoma, como já referido, os vários dados omissos seriam importantes para obter uma conclusão correcta.

À semelhança do estudo realizado por Kobar e Kass (2002), a prevalência de FLI poderia ter sido calculada, mas seria necessário a obtenção dos dados relativos ao número de gatos assistidos no HVR, e ao número e tipo de vacinações efectuadas neste hospital. Estas informações são difíceis de obter, devido à elevada quantidade de gatos que são assistidos no hospital e à pesquisa difícil e morosa através do *software* disponível.

Outros estudos semelhantes são necessários de modo a obter informações mais precisas acerca da epidemiologia desta neoplasia nos gatos de Portugal. Torna-se imperativo efectuar um registo mais detalhado do historial clínico de cada animal, assim como analisar amostras de maior dimensão.

Relativamente à vacinação, etiologia importante dos SLI, podem ser considerados vários aspectos, nomeadamente a uniformização de protocolos vacinais considerando a necessidade individual do animal, a gravidade de cada doença, a localização geográfica da clínica, o risco de transmissão para o animal, o potencial zoonótico da doença e a eficácia da vacina a administrar (Ford, citado por O'Rourke, 2004). Também se torna importante seguir as recomendações da VAFSTF em relação aos locais de administração das vacinas. O uso de vacinas sem adjuvante é aconselhado, de modo a impedir o desenvolvimento da reacção inflamatória mais intensa e de maior duração, a qual predispõe o gato para a ocorrência de fibrossarcoma (Day *et al.*, 2007).

A presença de informação relacionada com a administração de outros injectáveis, como o tipo de medicamento, a marca do fabricante e o local da administração, também se revela importante na suspeita etiológica deste tumor.

A administração de outros fármacos é um factor a ter em conta, considerando que a administração subcutânea é uma via utilizada com grande frequência, e que muitos injectáveis são administrados repetidamente, com intervalos de 24 e 48 horas. No entanto, a

obtenção de dados proveitosos para o estudo SLI é difícil e morosa. Na área do internamento, onde por vezes é necessário auxiliar um grande número de animais, o processamento da informação enumerada, assim como a própria administração repetida de vários injectáveis nos locais estabelecidos, tornam-se impraticáveis.

O recurso a exames imagiológicos, como a TC e a RM, permitem a detecção e caracterização mais rigorosa da massa tumoral relativamente à sua dimensão e às estruturas abrangentes e/ou invadidas (Hirschberger & Huttinger, 2010). A primeira é uma técnica mais precisa do que a radiografia na detecção das metástases (Schulz, 2007). Seria interessante observar a eficácia deste exame imagiológico nos casos de fibrossarcoma que actualmente surgem. No entanto, o custo de ambas as técnicas é um factor que pode interferir na sua selecção.

Existem vários tratamentos que complementam a cirurgia e revelaram resultados satisfatórios, tais como a radioterapia e a ifosfamida, a imunoterapia e a terapêutica metronómica, embora sejam necessários ensaios clínicos que comprovem a eficácia da última nos casos de fibrossarcoma felino. Deste modo, a utilização de tratamentos alternativos na resolução da doença e na melhoria da qualidade de vida dos animais, torna-se aliciante. Novamente, o custo que lhes está associado pode ser um factor decisivo na sua escolha.

Bibliografia

- Argyle, D.J. & Khanna, C. (2007). Tumor biology and metastasis. In Withrow, S.J. & Vail, D.M. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4.^a ed.). (p. 31–36). St. Louis: Saunders Elsevier.
- August, J.R. (2006). *Consultations in Feline Internal Medicine* (vol. 5). (pp. 616–617). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Banerji, N. & Kanjilal, S. (2005). Somatic alterations of the p53 tumor suppressor gene in vaccine-associated feline sarcoma. *American Journal of Veterinary Research* (2006), vol. 67, n. 10, pp. 1766–1772.
- Banerji, N., Li, X., Klausner, J.S., Kapur, V. & Kanjilal, S. (2001). Evaluation of in vitro chemosensitivity of vaccine-associated feline sarcoma cell lines to vincristine and paclitaxel [versão electrónica]. *American Journal of Veterinary Research* (2004), vol. 63, n. 5, pp. 728–732. Acedido em Abril, 16, 2010, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.2002.63.728>.
- Bregazzi, V.S., LaRue, S.M., McNiel, E., Macy, D.W., Dernell, W.S., Powers, B.E. & Withrow, S.J. (2001). Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995–2000) [versão electrónica]. *Journal of American Veterinary Medical Association* (2001), vol. 218, n. 4, pp. 547–550. Acedido em Abril, 16, 2010, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2001.218.547>.
- Bulman-Fleming, JC, Turner, TR & Rosenberg, MP (2009). Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2010), vol. 12, pp. 262–268.
- Buracco, P., Martano, M., Morello, E. & Ratto, A. (2001). Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat [versão electrónica]. *The Veterinary Journal* (2002), vol. 163, pp. 105–107. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Carroll, E.E., Dubielzig, R.R. & Schultz, R.D. (2002). Cats differ from mink and ferrets in their response to commercial vaccines: a histologic comparison of early vaccine reactions [versão electrónica]. *Veterinary Pathology* (2002), vol. 39(2), pp. 216–227. Acedido em Maio, 14, 2010, disponível em: <http://vet.sagepub.com/content/39/2/216>.
- Cerruti, F, Martano, M, Morello, E, Buracco, P. & Cascio, P. (2010). Proteasomes are not a Target for Doxorubicin in Feline Injection-Site Sarcomas [abstract]. *Journal of Comparative Pathology* (2010), vol. 143, pp. 164–172.
- Cohen, M., Wright, J.C., Brawner, W.R., Smith, A.N., Henderson, R. & Behrend, E.N. (2000). Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996–2000) [versão electrónica]. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2001), vol. 219, n. 11, pp. 1582–1589. Acedido em Abril, 16, 2010, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2001.219.1582>.
- Couto, S.S., Griffey, S.M., Duarte, P.C. & Madewell, B.R. (2002). Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Veterinary Pathology* (2002), vol. 39, n.1, pp. 33–41.

- Daly, M.K., Saba, C.F., Crochik, S.S., Howerth, E.W., Kosarek, C.E., Cornell, K.K., Roberts, R.E. & Northrup, N.C. (2007). Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. [versão electrónica]. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2008), vol. 10, pp. 202-205. Acedido em Mar., 22, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Day, M.J. (2007). Does inflammation trigger cancer in cats? [versão electrónica]. In *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*, Sydney, Australia, 20-24 August 2008. Acedido em Mar., 18, 2010, disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/Wsava/2007/pdf/12_20070310075140_abs.pdf.
- Day, M.J., Schoon, H.A., Magnol, J.-P., Saik, J., Devauchelle, P., Truyen, U., Gruffydd-Jones, T.J., Cozette, V., Jas, D., Poulet, H., Pollmeier, M. & Thibault, J.-C. (2006). A kinetic study of histopathological changes in the subcutis of cats injected with non-adjuvanted and adjuvanted multi-component vaccines. *Vaccine* (2007), vol. 25, issue 20, pp. 4073-4084. Acedido em Mar., 18, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Decreto-Lei n.º 313/2003 de 17 de Dezembro. *Diário da República*, n.º 290 – 1 Série-A. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.
- De Man, M.M.G. & Ducatelle, R.V. (2007). Bilateral subcutaneous fibrosarcomas in a cat following feline parvo-, herpes- and calicivirus vaccination [versão electrónica]. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2007), vol. 9, pp. 432-434. Acedido em Mar, 18, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Dillon, C.J., Mauldin, G.N. & Baer, K.E. (2005). Outcome following surgical removal of nonvisceral soft tissue sarcomas in cats: 42 cases (1992–2000) [versão electrónica]. *Journal of American Veterinary Medical Association* (2005), vol.227, n.12, pp. 1955-1957. Acedido em Abr., 16, 2010, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2005.227.1955>.
- Dubielzig, R.R. (1984). Ocular sarcoma following trauma in three cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (1984), vol. 184, n.5, pp. 578-581.
- Elmslie, R.E., Glawe, P. & Dow, S.W. (2007). Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2008), vol. 22(6), pp.1373–1379.
- Farese, J.P. (2006). Diagnostic Approach to Bone Tumors. In North American Veterinary Conference (Eds), *NAVC Proceedings 2006*. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2006/SAE/318.asp?LA=1>.
- Fossum, T.W. (2007). Surgery of the ear. In Fossum, T.W. *Small Animal Surgery* (3.ª ed.). (pp. 301, 339–347). St. Louis: Mosby Elsevier.
- Gaskell, R.M., Radford, A.D. & Dawson, S. (2004). Vaccination. In Chandler, E.A., Gaskell, C.J. & Gaskell, R.M. *Feline Medicine and Therapeutics* (3.ª ed.), (pp. 14, 17). Oxford: Blackwell Publishing.
- Gerdes J., Schwab U., Lemke H. & Stein, H. (1983). Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation [abstract]. *International Journal of Cancer* (1983), vol. 31, pp. 13–20. Acedido em Julho, 2, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6339421>.

- Gobar, G.M. & Kass, P.H. (2002). World wide web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats [versão eletrônica]. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2002), vol. 220, n. 10, pp. 1477–1482. Acedido em Abril, 16, 2010, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.2002.220.1477>.
- Goldschmidt, M.H. & Hendrick, M.J. (2002). Tumors of the skin and soft tissues. In Meuten, D.J. *Tumors in domestic animals*. (pp. 45, 84–87, 94). Iowa: Blackwell Publishing.
- Goldschmidt, M.H. & Shofer, F.S. (1992). *Skin tumors of the dog and cat*. (pp. 158, 162–167). Nova Iorque: Pergamon Press.
- Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J. & Affolter, V.K. (2005). *Skin Diseases of the dog and cat – Clinical and Pathologic Diagnosis* (2.^a ed.). (pp. 722–727, 797–800). Oxford: Blackwell Publishing Company.
- Haagen, A.J.V. & Herrtage, M.E. (2010). Diseases of the nose and nasal sinuses. In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Small Animal Internal Medicine* (7.^a ed.). (pp. 1037–1038). St. Louis: Saunders.
- Hampel, V., Schwarz, B., Kempf, C., Köstlin, R., Schillinger, U., Küchenhoff, H., Fenske, N., Brill, T. & Hirschberger, J. (2006). Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon- ω . *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2007), vol. 21, pp. 1340–1346.
- Hanes, M.A. (1995). Fibrosarcomas in two rats arising from hepatic cysts of *Cysticercus fasciolaris* [abstract]. *Veterinary Pathology* (1995), vol. 32, n. 4, pp. 441–444. Acedido em Maio, 12, 2010, disponível em: <http://vet.sagepub.com/content/32/4/441.full.pdf+html>.
- Harrus, S., Harmelin, A., Markovics, A. & Bark, H. (1996). *Spirocerca lupi* infection in the dog: aberrant migration [abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association* (1996), vol. 32, n. 2, pp. 125–130.
- Hartmann, K. (2006). Feline leukemia virus infection. In Greene, C.E. *Infectious Diseases of the dog and cat* (3.^a ed.). (pp. 115–116). St. Louis: Saunders Elsevier, 2006.
- Hedlund, C.S. & Fossum, T.W. (2007). Surgery of the digestive system. In Fossum, T.W. *Small Animal Surgery* (3.^a ed.). (pp. 301, 312–314, 377–383, 394–396, 467). St. Louis: Mosby Elsevier.
- Head, K.W., Head, R.W. & Dubielzig, R.R. (2002). Tumors of the alimentary tract. In Meuten, D.J. *Tumors in domestic animals*. (p. 432). Iowa: Blackwell Publishing.
- Hershey, A.E., Dubielzig, R.R., Padilla, M.L. & Helfand, S.C. (2005). Aberrant p53 expression in feline vaccine-associated sarcomas and correlation with prognosis. *Veterinary Pathology* (2005), vol. 42, n. 6, pp. 805–811.
- Hirschberger, J. & Hutter, C. (2010). Feline injection-site sarcoma. In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Small Animal Internal Medicine* (7.^a ed.). (pp. 2199–2102). St. Louis: Saunders.
- Jourdier, T.M., Moste, C., Bonnet, M.C., Delisle, F., Tafani, J.P., Devauchelle, P., Tartaglia, J. & Moingeon, P. (2003). Local immunotherapy of spontaneous feline fibrosarcomas using recombinant poxviruses expressing interleukin 2 (IL2). *Gene Therapy*, 10; 2126–2132. Acedido em Abril, 04, 2010, disponível em: <http://www.nature.com/gt/journal/v10/n26/pdf/3302124a.pdf>.

- Kannegieter, n.J. (2010). Myofibroblastic fibrosarcoma with multifocal osseous metaplasia at the site of equine influenza vaccination [abstract]. *Australian Veterinary Journal* (2010), vol. 88, n. 4, pp. 132–136. Acedido em Abril, 21, 2010, disponível em: http://pesquisa.b-on.pt/V/8GD3BA5EI9C79HGFU1IQG4RXLRIXYPQRAKUSGB6LKJBIIUA13J-64898?func=quick-3&short-format=002&set_number=046569&set_entry=000006&format=999.
- Kirpensteijn, J. (2006). Feline infection site-associated sarcoma: is it a reason to critically evaluate our vaccination policies?. *Veterinary Microbiology* (2006), vol. 117, pp. 59–65. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Kobayashi, T., Hauck, M.L., Dodge, R., Page, R.L., Price, G.S., Williams, L.E., Hardie, E.M., Mathews, K.G. & Thrall, D.E. (2001). Preoperative radiotherapy for vaccine associated sarcoma in 92 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* (2002), vol. 43, n. 5, pp. 473–479.
- Le Calvez, S., Perron-Lepage, M.-F. & Burnett, R. (2005). Subcutaneous microchip associated tumours in B6C3F1 mice: A retrospective study to attempt to determine their histogenesis. *Experimental and Toxicologic Pathology* (2006), vol. 57, issue 4, pp. 255–265. Acedido em Março, 22, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Linder, M., Huther, S. & Reinacher, M. (2009). In vivo reactions in mice and in vitro reactions in feline cells to implantable microchip transponders with different surface materials. *The Veterinary Record* (2009), vol. 165, pp. 45–50.
- Liptak, J.M. (2010). Bone and joint tumors. In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Small Animal Internal Medicine* (7.^a ed.). (pp. 2180–2181). St. Louis: Saunders.
- Liptak, J.M. & Forrest, L.J. (2007). Soft tissue sarcomas. In Withdraw, S.J. & Vail, D.M. *Withdraw and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4.^a ed.). (pp. 425–449). St. Louis: Saunders Elsevier.
- London, C.A. (2009). Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine [versão electrónica]. *Topics in Companion Animal Medicine* (2009), vol. 24, n. 3, pp. 106–111. Acedido em Novembro, 11, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Macy, D.W. (2007). Cancer-causing viruses. In Withdraw, S.J. & Vail, D.M. *Withdraw and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4.^a ed.). (pp. 19–27). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Madewell, B.R., Griffey, S.M., McEntee, M.C., Leppert, V.J. & Munn, R.J. (2001). Feline vaccine-associated fibrosarcoma: an ultrastructural study of 20 tumors (1996–1999). *Veterinary Pathology* (2001), vol. 38, n. 2, pp. 196–202.
- Martano, M., Morello, E., Ughetto, M., Iussich, S., Petterino, C., Cascio, P. & Buracco, P. (2005). Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report of 69 cases [versão electrónica]. *The Veterinary Journal* (2005), vol. 170, issue 1, pp. 84–90. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Maugeri, S. & Leonardi, P. (2007). Total scapulectomy in six cats [versão electrónica]. In *Voorjaars dagen European Veterinary Conference*, Amesterdão, Holanda, p. 187. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2007/ca_freecom.pdf.



- Mayr, B., Bockstahler, B., Loupal, G., Reifinger, M. & Scheler, W. (1996). Cytogenetic variation between four cases of feline fibrosarcoma [versão electrónica]. *Research in Veterinary Science* (1996), vol. 61, issue 3, pp. 268–270. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- McEntee, M.C. (2010). Soft tissue sarcomas. In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Small Animal Internal Medicine* (7.^a ed.). (pp. 2169–2175). St. Louis: Saunders.
- Mikaelian, I. & Gross, T.L. (2002). Keloidal Fibromas and Fibrosarcomas in the Dog [versão electrónica]. *Veterinary Pathology* (2002), vol. 39(1), pp. 149–153. Acedido em Maio, 14, 2010, disponível em: <http://vet.sagepub.com/content/39/1/149>.
- Modiano, J.F. & Breen, M. (2007). Genetic factors. In Withdraw, S.J. & Vail, D.M. *Withdraw and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4.^a ed.). (pp. 3–11). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Morris, J. & Dobson, J. (2001). *Small Animal Oncology*. (pp. 4–12, 69–77). Oxford: Blackwell Science.
- Morrison, W.B., Starr, R.M. & Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (2001). Vaccine-associated feline sarcomas. In *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2001), vol. 218, n. 5, pp. 697–702. Acedido em Maio, 7, 2010, disponível em: <http://www.avma.org/vafstf/vafstf01.asp>.
- Murphy, F.A., Gibbs, E.P.J., Horzinek, M.C. & Studdert, M.J. (1999). *Veterinary Virology* (3.^a ed.). (pp. 177–187, 379–381). Oxford: Academic Press.
- Nambiar, P.R., Haines, D.M., Ellis, J.A., Kidney, B.A. & Jackson, M.L. (1999). Mutational analysis of tumor suppressor gene p53 in feline vaccine site-associated sarcomas. *American Journal of Veterinary Research* (2000), vol. 61, n. 10, pp. 1277–1281.
- Nambiar, P.R., Jackson, M.L., Ellis, J.A., Chelack, B.J., Kidney, B.A. & Haines, D.M. (2001). Immunohistochemical detection of tumor suppressor gene p53 protein in feline injection site-associated sarcomas. *Veterinary Pathology* (2001), vol. 38, n. 2, pp. 236–238.
- Nieto, A., Sánchez, M.A., Martínez, E. & Rollán, E. (2003). Immunohistochemical expression of p53, fibroblast growth factor-b, and transforming growth factor- α in feline vaccine-associated sarcomas. *Veterinary Pathology* (2003), vol. 40, n. 6, pp. 651–658.
- O'Rourke, Kate (2004). Controversy, confusion continue to surround vaccine guidelines. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2004), vol. 225, pp. 814–815.
- Petterino, C., Martano, M., Cascio, P., Cerruti, F., Martini, M., Morello, E., Bruno, R., Castagnaro & M., Buracco, P. (2006). Immunohistochemical study of stat3 expression in feline injection-site fibrosarcomas. *Journal of Comparative Pathology* (2006), vol. 134; pp. 91–100. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Petterino, C., Modesto, P., Strata, D., Vascellari, M., Mutinelli, F., Ferrari, A. & Ratto, A. (2009). A case of interscapular fibrosarcoma in a dwarf rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) [abstract]. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* (2009), vol. 21, Issue 6, pp. 900–905. Acedido em Abril, 21, 2010, disponível em: http://pesquisa.b-on.pt/V/8GD3BA5EI9C79HGFU1IQG4RXLRIXYPQRAKUSGB6LKJBIIUA13J-85434?func=meta-3&shortformat=002&set_number=047170&set_entry=000015&format=999.

- Rand, J. (2006). *Problem-based Feline Medicine*. (pp. 693–694, 757–758, 1071–1073, 1276, 1311, 1321–1322) Local: Elsevier Saunders.
- Ranen, E., Lavy, E., Aizenberg, I., Perl, S. & Harrus, S. (2004). Spirocercosis-associated esophageal sarcomas in dogs - a retrospective study of 17 cases (1997–2003) [versão electrónica]. *Veterinary Parasitology* (2004), vol. 119, pp. 209–221. Acedido em Abril, 21, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Raskin, R.E. (2006). Advanced cytology on skin mass. In *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*, Rimini, Itália, 19 – 21 Maio 2006. pp. 102–103. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2006/raskin6_en.pdf?LA=1.
- Rassnick, K.M., Rodriguez, C.O., Khanna, C., Rosenberg, M.P., Kristal, O., Chaffin, K. & Page, R.L. (2005). Results of a phase II clinical trial on the use of ifosfamide for treatment of cats with vaccine-associated sarcomas. *American Journal of Veterinary Research* (2006), vol. 67, n. 3, pp. 517–523.
- Rayner, E.L., Scudamore, C.L., Francis I. & Schöniger, S. (2009). Abdominal fibrosarcoma associated with a retained surgical swab in a dog [versão electrónica]. *Journal of Comparative Pathology* (2010), doi:10.1016/j.jcpa.2009.12.009. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Romanelli, G., Marconato, L., Olivero, D., Massari, F. & Zini, E. (2008). Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2008), vol. 232, n. 8, pp. 1193–1199.
- Scherrer, W., Holsworth, I., Goossens, M. & Schulz, K. (2004). Coxofemoral arthroscopy and total hip arthroplasty for management of intermediate grade fibrosarcoma in a dog. *Veterinary Surgery* (2005), vol. 34, pp. 43–46.
- Schultz, R.D. (2006). Duration of immunity for canine and feline vaccines: A review [abstract]. *Veterinary Microbiology* (2006), vol. 117, pp. 75–79. Acedido em Maio, 17, 2010, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>.
- Schulz, K. (2007). Other diseases of bones and joints. In Fossum, T.W. *Small Animal Surgery* (3.^a ed.). (pp. 1338–1341). St. Louis: Mosby Elsevier.
- Sorensen, K.C., Kitchell, B.E., Schaeffer, D.J. & Mardis, P.E. (2003). Expression of matrix metalloproteinases in feline vaccine site-associated sarcomas [versão electrónica]. *American Journal of Veterinary Research* (2004), vol. 65, n. 3, pp. 373–379. Acedido em Abril, 16, 2010, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.2004.65.373>.
- Straw, R.C. (2005). Management of feline fibrosarcomas [versão electrónica]. In *Proceeding of the NAVC - North American Veterinary Conference*, Orlando, EUA, 8-12 Janeiro 2005, pp. 676–678. Acedido em Março, 18, 2010, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/278.pdf?LA=1>.
- Taney, K. & Smith, M.M. (2010). Oral and salivary gland disorders. In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Small Animal Internal Medicine* (7.^a ed.). (pp. 1479–1483). St. Louis: Saunders.
- Tobias, K.M. (2010). *Manual of small animal soft tissue surgery*. (pp. 17–21). Iowa: Wiley-Blackwell.

- Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task Force (2006). *VAFSTF Vaccine Site Recommendations*. Acedido em Maio, 7, 2010, disponível em: <http://www.avma.org/vafstf/sitercmd.asp>.
- Vascellari, M., Melchiotti, E. & Mutinelli, F. (2006). Fibrosarcoma with typical features of post-injection sarcoma at site of microchip implant in a dog: histologic and immunohistochemical study. *Veterinary Pathology* (2006), vol. 43, n. 4, pp. 545–548.
- Volopich, S., Stummer, P., Fuchs-Baumgartinger, A. & Nell, B. (2007). Orbital fibrosarcoma arising from a pseutomour in a cat [versão electrónica]. In *Proceedings of the European College of Veterinary Ophthalmologists and of the European Society of Veterinary Ophthalmology*, Génova, Itália, 30 Maio – 3 Junho 2007. Acedido em: Março, 3, 2010, disponível: <http://www.ivis.org/proceedings/esvo/2007/70.pdf>.
- Waters, L. & Barnett, K.C. (2004). The eye. In Chandler, E.A., Gaskell, C.J. & Gaskell, R.M. *Feline Medicine and Therapeutics* (3.^a ed.), (pp. 474, 466). Oxford: Blackwell Publishing.
- Williams, L.E., Banerji, N., Klausner, J.S., Kapur, V. & Kanjilal, S. (2000). Establishment of two vaccine-associated feline sarcoma cell lines and determination of in vitro chemosensitivity to doxorubicin and mitoxantrone [versão electrónica]. *American Journal of Veterinary Research* (2001), vol. 62, n. 9, pp. 1354–1357. Acedido em Abril, 16, 2010, disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/ajvr.2001.62.1354>.
- Zeiss, C.J., Hohnson, E.M. & Dubielzig, R.R. (2003). Feline intraocular tumors may arise from transformation of lens epithelium [abstract]. *Veterinary Pathology* (2003), vol. 40, n. 4, pp. 355–362.
- [s.n.] Adverse reactions to microchips (2004). *Journal of Small Animal Practice* (2004), vol. 45, pp. 47.
- [s.n.] Feline injection-site fibrosarcomas: results of a BSAVA survey (2000). *Journal of Small Animal Practice* (2010), vol. 41, pp. 181-182.

Anexos

**Anexo I - Formulário de notificação de reacção adversa relacionada com a
implantação da cápsula de identificação electrónica**
(disponível em: <http://www.bsava.com/LinkClick.aspx?fileticket=fB1U3aKm%2fv8%3d&tabid=154;>
Acedido em Abril 8, 2010)

	<h2 style="margin: 0;">MICROCHIP ADVERSE REACTIONS REPORTING FORM:</h2>																	
For Official Use Only																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 2px;">Country: <input style="width: 90%;" type="text"/></td> <td style="width: 33%; padding: 2px;">Date Received: / / </td> <td style="width: 34%; padding: 2px;">Ref No: <input style="width: 90%;" type="text"/></td> </tr> </table>			Country: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Date Received: / /	Ref No: <input style="width: 90%;" type="text"/>													
Country: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Date Received: / /	Ref No: <input style="width: 90%;" type="text"/>																
Details of Veterinary Surgeon Reporting Adverse Reaction:																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">Name: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Address: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Date reaction noted: / / </td> </tr> </table>			Name: <input style="width: 98%;" type="text"/>	Address: <input style="width: 98%;" type="text"/>	Date reaction noted: / /													
Name: <input style="width: 98%;" type="text"/>																		
Address: <input style="width: 98%;" type="text"/>																		
Date reaction noted: / /																		
Microchip Information:																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Microchip Number: <input style="width: 95%;" type="text"/></td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Distributor/Manufacturer: <input style="width: 95%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Date of Implantation: <input style="width: 95%;" type="text"/></td> <td style="padding: 2px;">Site of Implantation: <input style="width: 95%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Place of Implantation: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> </table>			Microchip Number: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Distributor/Manufacturer: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Date of Implantation: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Site of Implantation: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Place of Implantation: <input style="width: 98%;" type="text"/>											
Microchip Number: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Distributor/Manufacturer: <input style="width: 95%;" type="text"/>																	
Date of Implantation: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Site of Implantation: <input style="width: 95%;" type="text"/>																	
Place of Implantation: <input style="width: 98%;" type="text"/>																		
Details of Reader Used:																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Distributor/Manufacturer: <input style="width: 95%;" type="text"/></td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Type: <input style="width: 95%;" type="text"/></td> </tr> </table>			Distributor/Manufacturer: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Type: <input style="width: 95%;" type="text"/>														
Distributor/Manufacturer: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Type: <input style="width: 95%;" type="text"/>																	
Details of Owner and Animal (optional):																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 2px;">Owner's Name: <input style="width: 95%;" type="text"/></td> <td style="width: 67%; padding: 2px;">Address: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Animal's Name: <input style="width: 30%;" type="text"/></td> <td style="padding: 2px;">Species/Breed: <input style="width: 30%;" type="text"/></td> <td style="padding: 2px;">Age: <input style="width: 15%;" type="text"/></td> <td style="padding: 2px;">Sex: <input style="width: 25%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="padding: 2px;">Kennel Club Name and Number: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> </table>			Owner's Name: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Address: <input style="width: 98%;" type="text"/>	Animal's Name: <input style="width: 30%;" type="text"/>	Species/Breed: <input style="width: 30%;" type="text"/>	Age: <input style="width: 15%;" type="text"/>	Sex: <input style="width: 25%;" type="text"/>	Kennel Club Name and Number: <input style="width: 98%;" type="text"/>									
Owner's Name: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Address: <input style="width: 98%;" type="text"/>																	
Animal's Name: <input style="width: 30%;" type="text"/>	Species/Breed: <input style="width: 30%;" type="text"/>	Age: <input style="width: 15%;" type="text"/>	Sex: <input style="width: 25%;" type="text"/>															
Kennel Club Name and Number: <input style="width: 98%;" type="text"/>																		
Nature of the Reaction (see overleaf):																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%; padding: 2px;">Was a microchip located: <input style="width: 95%;" type="text"/></td> <td style="width: 30%; padding: 2px;">Yes/No</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">If a microchip was located by an alternative reader, specify the model and manufacturer: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">If a microchip was located, was it found in Zone:</td> <td style="padding: 2px;">A B C D</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">If a chip was not found, was a radiograph taken:</td> <td style="padding: 2px;">Yes/No</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">If a chip was found on radiography, what was its position:</td> <td style="padding: 2px;">A B C D</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">At the implantation site, was there evidence of:</td> <td style="padding: 2px;">Pain Abscess/Infection Swelling</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">If so what was the outcome: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Did you note any other problems: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> </table>			Was a microchip located: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Yes/No	If a microchip was located by an alternative reader, specify the model and manufacturer: <input style="width: 98%;" type="text"/>		If a microchip was located, was it found in Zone:	A B C D	If a chip was not found, was a radiograph taken:	Yes/No	If a chip was found on radiography, what was its position:	A B C D	At the implantation site, was there evidence of:	Pain Abscess/Infection Swelling	If so what was the outcome: <input style="width: 98%;" type="text"/>		Did you note any other problems: <input style="width: 98%;" type="text"/>	
Was a microchip located: <input style="width: 95%;" type="text"/>	Yes/No																	
If a microchip was located by an alternative reader, specify the model and manufacturer: <input style="width: 98%;" type="text"/>																		
If a microchip was located, was it found in Zone:	A B C D																	
If a chip was not found, was a radiograph taken:	Yes/No																	
If a chip was found on radiography, what was its position:	A B C D																	
At the implantation site, was there evidence of:	Pain Abscess/Infection Swelling																	
If so what was the outcome: <input style="width: 98%;" type="text"/>																		
Did you note any other problems: <input style="width: 98%;" type="text"/>																		
Additional Information																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">To your knowledge, were any other imaging techniques, other than radiography or radiotherapy, carried out on the animal since implantation: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">In the case of a problem, please comment on the final outcome and the manufacturer or distributor support: <input style="width: 98%;" type="text"/></td> </tr> </table>			To your knowledge, were any other imaging techniques, other than radiography or radiotherapy, carried out on the animal since implantation: <input style="width: 98%;" type="text"/>	In the case of a problem, please comment on the final outcome and the manufacturer or distributor support: <input style="width: 98%;" type="text"/>														
To your knowledge, were any other imaging techniques, other than radiography or radiotherapy, carried out on the animal since implantation: <input style="width: 98%;" type="text"/>																		
In the case of a problem, please comment on the final outcome and the manufacturer or distributor support: <input style="width: 98%;" type="text"/>																		

Anexo II – Protocolo para o diagnóstico e manejo na suspeita de sarcomas (VAFSTF, 2006; Maio 7, 2010)

As seguintes recomendações são baseadas na informação disponível a Abril de 1999, pelo que estão sujeitas a revisão à medida que surgem novos dados.

Diagnóstico

1. Registrar a localização anatômica, forma e dimensão (através da medição com compasso de calibre e registado em três dimensões) de todas as massas que surgem num local de injeção prévia.
2. A massa deve ser considerada maligna até prova em contrário. Uma lesão deve ser avaliada e tratada agressivamente, se reúne um dos seguintes critérios:
 - Persiste por tempo superior a 3 meses após a injeção;
 - Tem dimensão superior a 2 cm de diâmetro;
 - Apresenta crescimento contínuo 1 mês após a injeção.
3. Se a massa reunir um dos critérios acima citados, está recomendada a realização de uma biópsia previamente à excisão cirúrgica da massa. Uma biópsia com agulha *tru-cut* ou uma biópsia incisional são as mais adequadas. A biópsia *tru-cut* deve ser efectuada de modo a que a remoção posterior da massa possa incluir o tracto da agulha. A biópsia incisional deve ser efectuada de modo a que todo o tecido afectado pela mesma seja retirado na cirurgia. A citologia de PAAF é considerada falível para o diagnóstico de SAV felino, pelo que não é recomendada.

Maneio

As massas confirmadas como malignas devem ser tratadas do seguinte modo:

1. Realizar radiografias torácicas e exames complementares pré-cirúrgicos.
2. Quando possível, as massas devem ser visualizadas através de TC ou RM. Os sarcomas de tecido mole invadem planos fasciais, podendo não ser visualizados em etapas iniciais do crescimento tumoral. A informação obtida com estes exames imagiológicos são muito úteis na determinação da extensão cirúrgica e/ou no tamanho do campo de radiação.
3. Consultar um oncologista previamente, de modo a determinar a melhor opção de tratamento, a qual pode incluir a radioterapia, quimioterapia, cirurgia, ou outras terapêuticas.
4. Um sarcoma nunca deve ser removido de modo a abranger apenas a massa visível. A remoção cirúrgica incompleta é a causa mais frequente de falha terapêutica do sarcoma. Devem ser retiradas pelo menos 2 cm de margens em todos os planos, incluindo profundamente. Em alguns casos, pode ser necessária a reconstrução da parede corporal, remoção de osso ou outras técnicas cirúrgicas mais avançadas.
5. A totalidade da massa deve ser enviada para análise histopatológica. A massa deve ser marcada a tinta da Índia ou suturada de modo a obter a referência anatômica da mesma, de modo a facilitar o tratamento.

Após a remoção de um sarcoma:

1. Reavaliar o animal através do exame físico mensalmente nos primeiros 3 meses, e depois a cada 3 meses.
2. Realizar os procedimentos diagnósticos apropriados se anormalidades forem detectadas no local.

Anexo III – Lista de vacinas felinas autorizadas para uso na União Europeia de acordo com a European Medicines Agency (2010)

Vacina	Fabricante	Componentes	Forma do componente
PureVax [®] FeLV ¹	Merial	VLF	recombinante (canarypox)
PureVax [®] RCP ²	Merial	Herpesvírus Calicivírus panleucopénia felina	Atenuado Inativado Atenuado
PureVax [®] RCPCh ³	Merial	herpesvírus felino calicivírus felino panleucopénia felina <i>Clamydophila felis</i>	Atenuado Atenuado Atenuado Atenuado
PureVax [®] RCPChFeLV ⁴	Merial	herpesvírus felino calicivírus felino <i>Chlamydomphila felis</i> panleucopénia felina VLF	Atenuado Atenuado Atenuado Atenuado recombinante (canarypox)
PureVax [®] RCP FeLV ⁵	Merial	herpesvírus felino calicivírus felino panleucopénia felina VLF	Atenuado Atenuado Atenuado recombinante (canarypox)
PureVax [®] RCC ⁶	Merial	herpesvírus felino calicivírus felino <i>Clamydophila felis</i>	Atenuado Atenuado Atenuado
PureVax [®] RC ⁷	Merial	herpesvírus calicivírus	Atenuado Inativado
Fevaxyn [®] Pentofel ⁸ (contém adjuvante)	Farmoquil	herpesvírus felino calicivírus felino <i>Chlamydia psittaci</i> panleucopénia felina VLF	Inativado Inativado Inativado Inativado Inativado
Leucogen ^{® 9} (contém hidróxido de alumínio)	Virbac	VLF	Inativado
Leucofeligen [®] FeLV/RCP ¹⁰ (contém hidróxido de alumínio)	Virbac	vírus rinotraqueíte infecciosa calicivírus panleucopénia felina VLF	Vivo Atenuado Vivo Inativado
Nobivac [®] Bb ¹¹	Intervet	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Vivo

¹<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/purevaxfelv/purevaxfelv.htm>

²<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/purevaxrcp/purevaxrcp.htm>

³<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/purevaxrcpch/purevaxrcpch.htm>

⁴<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/purevaxrcpchfelv/purevaxrcpchfelv.htm>

⁵<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/purevaxrcpfelv/purevaxrcpfelv.htm>

⁶<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/purevaxrcch/purevaxrcch.htm>

⁷<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/purevaxrc/purevaxrc.htm>

⁸<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/fevaxynpentofel/fevaxynpentofel.htm>

⁹<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/leucogen/leucogen.htm>

¹⁰http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/leucofeligen_FeLV-RCP/leucofeligen_FeLV-RCP.htm

¹¹<http://www.ema.europa.eu/vetdocs/vets/Epar/nobivacbb/nobivacbb.htm>

Anexo IV – Formulário comunitário veterinário para notificação de suspeita de reacção adversa destinado a veterinários e profissionais de saúde (frente)
(<http://www.dgv.min-agricultura.pt>; Maio, 16, 2010)

Formulário comunitário veterinário para notificação de suspeita de reacção adversa destinado a veterinários e profissionais de saúde

Formulário a ser enviado à Direcção Geral de Veterinária Largo da Academia Nacional de Belas Artes, 2 1249-105 LISBOA Fax: 213 239 535 Telefone 213 239 711 hcosta@dgv.min-agricultura.pt Endereço Web dgv.min-agricultura.pt				CONFIDENCIAL <i>Somente para uso oficial</i> Número de Referência		
IDENTIFICAÇÃO		NOME E ENDEREÇO DO NOTIFICANTE		NOME E ENDEREÇO/ REF. DO PACIENTE <i>(de acordo com a lei nacional)</i>		
Problema de Segurança em animais <input type="checkbox"/> em humanos <input type="checkbox"/> Falha na eficácia prevista <input type="checkbox"/> Problemas de Intervalo de Segurança <input type="checkbox"/> Problemas ambientais <input type="checkbox"/>		Veterinário <input type="checkbox"/> Farmacêutico <input type="checkbox"/> Outro <input type="checkbox"/> N.º de telefone: N.º de fax:				
PACIENTE(S) <i>Animal(ais)</i> <input type="checkbox"/> <i>Humanos</i> <input type="checkbox"/> <i>(para humanos, preencha, abaixo, apenas a idade e o sexo)</i>						
Espécie	Raça	Sexo	Estado	Idade	Peso	Razões para o tratamento
		Fêmea <input type="checkbox"/> Macho <input type="checkbox"/>	Esterilizado <input type="checkbox"/> Gestante <input type="checkbox"/>			
MEDICAMENTO(S) VETERINÁRIO(S) ADMINISTRADO(S) ANTES DA SUSPEITA DE REACÇÃO ADVERSA <i>(se foram administrados mais medicamentos que as colunas disponíveis, por favor, copie este formulário)</i>						
Nome do medicamento veterinário administrado	1		2		3	
Forma farmacêutica e dosagem (ex.: comprimidos de 100 mg)						
Número de AIM						
Número de lote						
Via/local de administração						
Dose/Frequência						
Duração do tratamento/ Exposição Data do início Data do fim						
Quem administrou o medicamento veterinário? (veterinário, proprietário, outro)						
Pensa que a reacção é devida a este produto?	Sim <input type="checkbox"/> / Não <input type="checkbox"/>		Sim <input type="checkbox"/> / Não <input type="checkbox"/>		Sim <input type="checkbox"/> / Não <input type="checkbox"/>	
O titular da AIM foi informado?	Sim <input type="checkbox"/> / Não <input type="checkbox"/>		Sim <input type="checkbox"/> / Não <input type="checkbox"/>		Sim <input type="checkbox"/> / Não <input type="checkbox"/>	

DATA DA SUSPEITA DE REACÇÃO ADVERSA/...../.....	Tempo entre a administração e a reacção em <u>minutos, horas ou dias</u>	Número de tratados _____ Número reagindo _____ Número de mortos _____	Duração da reacção adversa <u>em minutos, horas e dias</u>
DESCRIÇÃO DO EVENTO (<i>Problema de segurança em animais ou Problema de segurança em humanos/Falha na eficácia prevista/Problemas de intervalo de segurança/Problemas ambientais – Por favor, descreva:</i>)			
Indique, também, se a reacção foi tratada, como, com o quê e qual foi o resultado.			
OUTROS DADOS RELEVANTES (ANEXE FOLHAS ADICIONAIS SE FOR NECESSÁRIO p. ex.: investigações realizadas ou a decorrer, uma cópia do relatório médico para os casos em humanos)			
CASO HUMANO Se o caso notificado se refere a um ser humano, por favor, complete os detalhes da exposição a seguir			
<ul style="list-style-type: none"> • Contacto com animal tratado <input type="checkbox"/> • Ingestão oral <input type="checkbox"/> • Exposição tópica <input type="checkbox"/> • Exposição Ocular <input type="checkbox"/> • Exposição a injeção <input type="checkbox"/> dedo <input type="checkbox"/> mão <input type="checkbox"/> articulação <input type="checkbox"/> outro <input type="checkbox"/> • Outro (deliberado....) <input type="checkbox"/> <p>Dose de exposição:</p>			
Se não concorda que o seu nome completo e endereço sejam enviados ao titular da AIM, se for pedida mais informação, p. f., assinala com uma cruz <input type="checkbox"/>			
Data:	Local:	Nome e assinatura do notificante:	
Ponto de Contacto (telefone) (se diferente do número na página 1)			

Anexo V – Minuta que deve acompanhar o Formulário comunitário veterinário para notificação de suspeita de reacção adversa destinado a veterinários e profissionais de saúde

(<http://www.dgv.min-agricultura.pt>; Maio, 16, 2010)

Ex.mo Senhor
Director Geral de Veterinária
A/c. SNFV
L.go da Academia Nacional de Belas Artes, 2.
1249-105 LISBOA

Assunto: Suspeita de reacção adversa em animais.

Junto envio um Formulário com uma notificação de suspeita de reacção adversa ocorrida no passado dia-.....-..... com (pôr o n.º de animais) da espécie, envolvendo o(s) seguinte(s) medicamentos e/ou produtos de uso veterinário

Junto envio uma cópia do meu cartão actualizado da Ordem/Associação.

Poderei ser contactado através do meu endereço electrónico
.....

Com os melhores cumprimentos,

....., 200.....-.....-.....

.....

(assinatura)

Anexo VI – Tabela de dados dos casos de fibrossarcoma seguidos no HVR

código	sexo	raça	nascimento	vac VLF	outras vac	data dx	data da cirurgia
G01	FE	dom	19-09-2001	não	sim	desc. (ext)	07-10-2007 (ext)
						07-10-2008	09-10-2008
						desc	13-11-2008
						desc	13-03-2009
G02	MC	dom	01-01-1999	não	sim	01-04-2009	07-04-2009
G03	MC	dom	01-07-1997	sim	sim	28-10-2009	30-10-2009
G04	MC	Siamês	01-09-1998	não	sim	19-08-2009	27-08-2009
G05	FE	Siamês	01-08-1993	não	não	30-12-2008	06-01-2009
G06	M	dom	01-09-1996	sim	sim	19-10-2009	27-10-2009
						21-01-2010	não
						24-02-2010	não
G07	FE	dom	01-01-1999	sim	sim	10-12-2008	11-12-2008
G08	MC	dom	20-10-1995	desc.	desc.	desc. (ext)	28-10-2008 (ext)
						28-11-2008	impossível
G09	FE	dom	01-05-1997	desc.	desc.	16-03-2006	20-04-2006
						03-09-2008	não
G10	FI	dom	04-03-1999	sim	sim, inc. raiva	27-10-2006	30-10-2006
						01-12-2006	01-03-2007 (ext)
G11	M	dom	01-04-1999	desc.	desc.	23-01-2005	25-01-2005
G12	M	dom	01-06-2000	desc.	desc.	desc.	26-03-2007
G13	F	dom	01-01-1996	sim	sim	04-06-2006	27-06-2006
						08-11-2006	não
G14	M	dom	30-06-1995	desc.	desc.	11-04-2006	13-04-2006
						28-11-2006	não
G15	M	dom	16-01-1999	desc.	desc.	desc. (ext)	12-04-2004
G16	M	dom	01-01-1995	desc.	desc.	08-02-2004	09-02-2004
						20-06-2004	20-07-2004
G17	F	dom	05-06-1996	desc.	desc.	desc. (ext)	30-10-2006
						24-02-2010	não
G18	F	dom	29-04-1992	desc.	desc.	14-02-2006	15-02-2006
						14-03-2006	não
						31-03-2007	não
G19	MC	dom	03-03-1998	sim	sim	18-07-2006	19-07-2006
						05-01-2008	08-01-2008
						22-01-2009	27-01-2009
						23-04-2009	06-07-2009
						27-10-2009	não
G20	F	dom	01-10-1995	desc.	desc.	14-10-2004	20-10-2004
G21	M	dom	01-03-1993	desc.	desc.	16-08-2007	22-08-2007
						04-12-2007	não
G22	FE	dom	14-07-1998	sim	sim	21-02-2008	27-02-2008
G23	M	dom	10-08-1995	sim	sim	11-09-2004	20-09-2004
						12-05-2005	26-06-2005
G24	M	dom	01-01-1994	desc.	desc.	desc. (ext)	01-05-2006 (ext)
						09-01-2007	10-01-2007
						13-03-2008	impossível
G25	M	dom	01-01-2000	desc.	desc.	01-03-2008 (ext)	não
						desc.	19-11-08 (conservativa)
						05-03-2009	não

Anexo VI (continuação) – Tabela de dados dos casos de fibrossarcoma seguidos no HVR

código	sexo	raça	nascimento	vac VLF	outras vac	data dx	data da cirurgia
G26	MC	dom	04-07-2000	sim	sim	25-08-2008	26-08-2008
G27	F	dom	01-06-1996	sim	sim	11-07-2005	19-07-2005
						18-08-2005	19-08-2005
						08-03-2006	28-03-2006
						06-06-2006	não
						19-12-2006	não
G28	F	dom	09-03-1996	sim	sim	23-12-2003	09-01-2004
						10-09-2004	13-09-2004
						14-12-2004	não
G29	FE	dom	10-02-1992	sim	sim, inc. raiva	desc.	26-08-2004
						26-08-2005 (ext)	não
G30	M	dom	16-11-1995	desc.	desc.	04-10-2006	não
						16-01-2007	18-01-2007
						15-03-2007	não
G31	MC	dom	01-06-2000	sim	sim	30-06-2005	02-09-2005
G32	F	dom	01-07-1990	desc.	desc.	31-05-2004	03-06-2004
						03-08-2004	11-08-2004
						15-09-2004	14-10-2004
						16-12-2004	impossível
G33	MC	dom	01-01-1995	desc.	desc.	07-09-2005	07-09-2005
G34	MC	Persa	23-04-1999	sim	sim	12-02-2006	12-02-2006

Anexo VI (continuação) – Tabela de dados dos casos de fibrossarcoma seguidos no HVR

código	nº nódulos	dimensão (cm)	localização do(s) nódulo(s)	margens
G01	1	desc.	interescapular	desc.
	2 (1ª recidiva)	2,8; 2	idem (cicatriz)	incompleta
	↑ margens em 1 cm	n/a	n/a	incompleta
	↑ margens em 1 cm	n/a	n/a	completa
G02	1	7	lombar	completa
G03	1/3 (2ª recidiva)	3x2x1	abdominal	desc.
G04	1	desc.	costal dto	incompleta
G05	1	2	costal dto	completa
G06	1	desc.	dorso-lombar	incompleta
	1 (1ª recidiva)	desc.	dorsal (margem cicatriz)	n/a
	2 (1ª recidiva)	desc.	dorsal (margem cicatriz)	n/a
G07	1	0,9	interescapular	completa
G08	1	4	inguinal	desc.
	2 (1ª recidiva)	desc.	inguinal	desc.
G09	1 (1ª recidiva)	desc.	dorsal	incompleta
	1 (2ª recidiva)	desc.	dorsal	n/a
G10	1	4	lombar	incompleta
	1 (1ª recidiva)	desc.	lombar	desc.
G11	1	desc.	interescapular	desc.
G12	1	6x4x3	desc.	completa
G13	2	1,5; 2	dorsal	incompleta
	1 (1ª recidiva)	desc.	dorsal	n/a
G14	1	3	costo-axilar dta	incompleta
	1 (1ª recidiva)	desc.	costo-axilar dta	n/a
G15	1 (2ª recidiva)	desc.	desc.	desc.
G16	1	desc.	dorsal	desc.
	1 (1ª recidiva)	desc.	dorsal	desc.
G17	1	1,5	desc.	completa
	vários (1ª recidiva)	desc.	desc.	n/a
G18	1	desc.	abdominal esq	incompleta
	2 (1ª recidiva)	desc.	costal e abdominal (inc. gl. mamária)	n/a
	vários (1ª recidiva)	desc.	idem	n/a
G19	1	desc.	axila dta	completa
	1 (1ª recidiva)	desc.	axila dta	desc.
	1 (2ª recidiva)	desc.	axila dta (cicatriz)	completa
	1 (3ª recidiva)	2x0,5	axila dta	completa
	1 (4ª recidiva)	desc.	axila dta	n/a
G20	1	desc.	costal esq	desc.
G21	1	desc.	costal dto	completa
	2 (1ª recidiva)	6 , crescimento contínuo	costal dto	n/a
G22	1	desc.	dorsal dto	desc.
G23	1	desc.	costal dto	desc.
	1 (1ª recidiva)	desc.	costal dto	desc.
G24	1	n/a	desc.	desc.
	1 (1ª recidiva)	1,7	desc.	desc.
	1 (2ª recidiva)	desc.	desc.	n/a
G25	1	escapular	escápula dta	n/a
	idem	escapular	idem	desc.
	1 (1ª recidiva)	escapular	idem	n/a

Anexo VI (continuação) – Tabela de dados dos casos de fibrossarcoma seguidos no HVR

código	nº nódulos	dimensão (cm)	localização do(s) nódulo(s)	margens
G26	1	3	escápula dta	incompleta
G27	1	1	parede abdominal esq	completa
	3 (1ª recidiva)	desc.	interescapular	desc.
	1 (fibromixoma benigno)	1	parede abdominal esq	n/a
	1 (2ª recidiva)	desc.	parede abdominal esq	n/a
	2 (2ª recidiva)	desc.	parede abdominal esq	n/a
G28	1 (2ª recidiva)	desc.	desc.	desc.
	1 (3ª recidiva)	desc.	desc.	desc.
	1 (4ª recidiva)	10	desc.	n/a
G29	1 (1º recidiva)	desc.	lombar	desc.
	1 (2ª recidiva)	desc.	lombar	n/a
G30	2 (2ª recidiva)	1,8; 2	desc.	n/a
	idem	6	desc.	desc.
	1 (3ª recidiva)	desc.	desc.	n/a
G31	1	desc.	costal	desc.
G32	2 (2ª recidiva)	desc.	costal, esq e dir	desc.
	1 (3ª recidiva)	desc.	escapular esq	desc.
	1 (4ª recidiva)	desc.	gânglio axilar esq	desc.
	1 (5ª recidiva)	desc.	escapular esq	n/a
G33	1	desc.	extremidade orelha	desc.
G34	1	desc.	abdominal dto	desc.

Anexo VI (continuação) – Tabela de dados dos casos de fibrossarcoma seguidos no HVR

código	idade dx (anos)	outra tx	vivo/ data morte
G01	6	não	
	7	não	
	7	doxo pós-op	
	7	não	vivo
G02	10	não	vivo
G03	12	não	vivo
G04	10	não	vivo
G05	15	não	vivo
G06	13	não	
	14	não	
	14	não	vivo
G07	9	não	vivo
G08	13	não	
	13	n/a	04-02-2009 (eut)
G09	8	não	
	11	não	03-09-2008 (eut)
G10	7	não	
	7	doxo pré-op	01-06-2007
G11	5	não	desc.
G12	6	não	desc.
G13	10	não	
	10	não	21-12-2006 (eut)
G14	9	não	
	10	não	desc.
G15	5	não	desc.
G16	9	não	
	9	não	21-02-2010 (eut)
G17	10	não	
	13	não	24-02-2010 (eut)
G18	13	não	
	13	pred.	
	14	n/a	desc.
G19	8	não	vivo
	9	não	
	10	não	
	11	doxo (3) pré-op	
	11	não	
G20	9	não	24-09-2006
G21	14	não	
	14	não	15-03-2008 (eut)
G22	9	não	vivo
G23	9	não	
	9	não	08-07-2005
G24	12	n/a	
	13	não	
	14	não	23-05-2008 (eut)
G25	8	não	
	8	não	
	9	pred. <i>ad eternum</i>	31-12-2009 (eut)

Anexo VI (continuação) – Tabela de dados dos casos de fibrossarcoma seguidos no HVR

código	idade dx (anos)	outro tx	morte/eut
G26	8	não	vivo
G27	9	não	
	9	não	
	9	não	
	10	não	
	10	não	26-12-2006
G28	7	não	
	8	não	
	8	não	desc.
G29	12	não	01-01-2006 (eut)
	13	não	
G30	10	não	
	11	não	
	11	não	02-11-2007 (eut)
G31	5	não	vivo
G32	13	não	
	14	não	
	14	não	morte/eut
	14	não	mas data desc.
G33	10	não	vivo
G34	6	não	

Legenda: desc., desconhecido; dir, direito; dox, doxorrubicina; dx, diagnóstico; esq, esquerdo; eut, eutanásia; ext, clínica/hospital que não o HVR; F, fêmea (realização de esterilação desconhecida); FE, fêmea esterilizada; FI, fêmea inteira; inc, incluindo; M, macho (realização de castração desconhecida); MC, macho castrado; n/a, não aplicável; pós-op, pós-operatória; pré-op, pré-operatória; pred., prednisolona; tx, terapêutica; sctm, sarcoma dos tecidos moles; vac, vacina; ↑, aumentar.

